NORMALWERTE DER ANDROGEN UND PREGNANAUSSCHEIDUNG IM HARN GESUNDER MÄDCHEN IM ALTER VON 5 BIS 16 JAHREN

Hans-Jürgen Fritz

1972

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546014_0070

DISSERTATIONS – und FOTODRUCK FRANK oHG
8000 München 2 · Gabelsbergerstr. 15 · Tel.: 2 80 90 90

Aus der Kinderklinik der Universität München
Direktor: Prof. Dr. K. Betke

NORMALWERTE DER ANDROGEN- UND PREGNANAUSSCHEIDUNG IM HARN GESUNDER MÄDCHEN IM ALTER VON 5 BIS 16 JAHREN.

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Hans - Jürgen F r i t z
aus
Düsseldorf

1972

Mit Genehmigung der medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. D. KNORR
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. K. BETKE
Dekan:	Prof. Dr. W. SPANN

Tag der mündlichen Prüfung: 4.7.1972

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
EINLEITUNG	2
METHODIK	8
Auswahl der Probanden	
Harnsammeln	
Analysengang	
Genauigkeit der Methode	
ERGEBNISSE	12
Die 11-Desoxy-C_{19}-Steroide	
Die 11-Oxy-C_{19}-Steroide	
Die Pregnane	
Die 11-Desoxy-C_{19}-Steroide und die 11-Oxy-C_{19}-Steroide im Vergleich	
Die 17-KS und die Pregnane im Vergleich	
Die Enzyme im C_{19}- und C_{21}-Stoffwechsel	
DISKUSSION	16
ZUSAMMENFASSUNG	29
DANKSAGUNG	3o
LITERATURVERZEICHNIS	31
ANHANG	34
Tabellen und Abbildungen	
LEBENSLAUF	35

EINLEITUNG

Bei der Hormonausscheidung kranker Kinder ist die Kenntnis des Hormonmusters Gesunder von größter Bedeutung. In der Literatur liegen nur vereinzelte Mitteilungen über qualitative Untersuchungen des Steroidstoffwechsels im Kindesalter vor. Von den chromatographischen Trennmethoden wurden vor allem drei zur Bestimmung der Harnsteroide angewandt:

1. Papierchromatographie
2. Dünnschichtchromatographie
3. Gaschromatographie

In Kombination mit einer raschen Vortrennung und Reinigung brachte die Gaschromatographie wohl die exakteste und auch rascheste Methode.

Die Ermittlung der Normalwerte als Basis für die Beurteilung der Pathologie der Reifungsstörung erscheint besonders wichtig. Somit wurden in der vorliegenden Arbeit 150 24-Stundenharne von Mädchen im Alter von 5-16 Jahren mit Hilfe der Gaschromatographie auf Androgene und Pregnane untersucht.

Der methodische Aufwand ist bei allen Verfahren der Einzelmetabolitenbestimmung wegen der hohen notwendigen Empfindlichkeit und der erforderlichen hohen Spezifität erheblich größer als bei 17-Keto- oder Hydroxy-Steroidmethoden. Bis vor wenigen Jahren wurde die 17-Keto-Steroid-Gesamtausscheidung als ein Index sowohl der Nebenniere als der Gonadenfunktion benützt. Selbst als ein Maß der androgenen Wirksamkeit stellen die 17-Ketosteroide (17-KS) nur ein ungefähres Maß dar, weil die einzelnen Verbindungen eine weitest differierende Wirksamkeit besitzen. Daß beispielsweise die Androsteron-Ausscheidung die Leydigzellaktivität empfindlicher und spezifischer als die 17-KS-Ausscheidung aufzeigt, konnte durch KNORR nachgewiesen werden.

BEAS, KADAR, VESTERGAARD, PAULSEN, sowie TELLER haben unter Verwendung säulen- bzw. papierchromatographischer Verfahren eine Auftrennung der 17-KS im Harn von Kindern

vorgenommen. Außerdem fand sich eine Longitudinalstudie von TANNER und GUPTA, sowie eine Veröffentlichung von KNORR, der bei 82 gesunden Mädchen die Altersabhängigkeit einzelner Steroide während des Kindes- und Reifungsalters bestimmte.

Hormonsynthese, Abbau und Ausscheidung (Abb. 1-3)

Nebennierenrinde, Gonaden und fetoplacentare Einheit synthetisieren die Hormone über die gleichen allgemeinen Routen:

Die Biosynthese der Steroide geht vom Cholesterin aus zum Progesteron. Sie führt weiter

1. in der NNR

zu Cortisol bzw. Aldosteron. In der NNR werden auch geringe Mengen Östrogene gefunden.

Beim Säugetier bestehen 7o % der gesamten sezernierten Hormonmenge aus Cortisol, etwa 15 % aus Corticosteron, ca. 14 % aus NNR-Androgenen und noch nicht identifizierten Steroiden und ca. 1 % aus Aldosteron (LABHARD).

2. in den männlichen Gonaden

über Androstendion zum Testosteron und Dihydrotestosteron. In den männlichen Gonaden werden auch geringe Mengen Östrogene gefunden.

3. in den weiblichen Gonaden

über Androstendion und Testosteron zu den Östrogenen. Drei Arten biologisch aktiver Verbindungen wurden aus dem Ovar isoliert: Gestagene, Androgene und Östrogene.

Die Hormonsynthese vollzieht sich sowohl in der NNR als auch in den Gonaden durch spezifische Enzyme, die teils in den Mikrosomen, teils im endoplasmatischen Retikulum lokalisiert sind. Die synthetisierten Hormone werden in die Blutbahn abgegeben und gelangen damit zu den Zielorganen, wo sie ihre Wirkung entfalten können. Zum größten Teil sind

nur die freien Steroide biologisch wirksam. Die katalytische Wirksamkeit verschwindet meist mit der Bindung an Glucuronsäure und Sulfate bzw. mit der Bindung an Eiweiß. In der Schwangerschaft z.B. produziert der mütterliche Organismus vermehrt Cortisol. Es treten jedoch keine Cushingsymptome auf, weil das freie = wirksame Hormon in normaler Menge vorhanden ist und die überschüssigen Moleküle an Trägereiweiß gebunden sind. In der Leber werden die Steroide laufend durch Enzyme (Reduktasen, Hydrogenasen, Desmolasen) abgebaut und an Glucuronsäure und Sulfate gebunden. Im Urin erscheinen diese Konjugate neben kleinsten Mengen unkonjugierter, nicht umgebauter Steroide.

Bedeutung der Steroidhormone

Die Steroidhormone haben eine große Bedeutung für die Reifung des kindlichen Organismus. Während Cortison und Cortisol unter anderem katabolisch das Längen- und Skelettwachstum hemmen, fördern Androgene und Östrogene die Skelettreifung durch ihre anabole Wirksamkeit. Außerdem sind sie verantwortlich für die Bildung der primären und sekundären Geschlechtsmerkmale. Bei beiden Geschlechtern führt die vermehrte Androgenproduktion während der Pubertät zur Entwicklung der " androgenen " Merkmale:

Zum Wachstum des Penis bzw. der Klitoris, zur Entwicklung des Skrotums bzw. der Labia majora und zur Pubes- und Axillarbehaarung. Infolge des quantitativen und vielleicht auch qualitativen Unterschieds in der Androgenproduktion kommt es beim Mann zur männlichen Sexualbehaarung, zum Bartwuchs, Stimmbruch und zur kräftigen Muskel- und Knochenentwicklung.

Dagegen sind die aus den Ovarien stammenden Östrogene für die sekundären Geschlechtsmerkmale der Frau verantwortlich:

Wachstum des Uterus, der Vagina, der Labia minora und der Mammae.

Androgene. Androgene sind alle Hormone mit der Wirksamkeit des männlichen Keimdrüsenhormons. Die wichtigsten Androgene sind Testosteron ,

Androstendion und Dihydrotestosteron. Dehydroepiandrosteron ist ein schwaches Androgen mit nur ein Fünftel Testosteronandrogener Wirkung. Die 17-KS sind zum größten Teil schwache anabole Androgene. Die meisten Harn-17-KS stammen von Nebennierenrindensteroiden. Nach Auffassung der meisten Autoren wird Dehydroepiandrosteron ausschließlich in der NNR gebildet. HORTEN und Mitarbeiter bewiesen in vivo die ovarielle Sekretion von Testosteron durch Vergleiche des um 50 % höheren Androgenspiegels der vena ovarica mit dem übrigen Blut. Methoden, die Testosteron, Androstendion, Dehydroepiandrosteron, Aetiocholanolon und Androsteron trennen und messen, geben wertvolle Informationüber Produktion und Sekretion von Steroidandrogenen. Plasmatestosteronspiegel wären ein sicherer Index für den sog. Androgenizitätsgrad, sind aber gegenwärtig zu kostspielig und zeitraubend, um als Routinemethoden eingesetzt werden zu können. Die Testosteronausscheidung im weiblichen Urin zeigt Zyklusschwankungen mit einem Gipfel um die Ovulation und einen zweiten in der lutealen Phase (APOSTOLAKIS und VOIGT). Wegen dieses Ergebnisses wird im allgemeinen angenommen, daß die Harnschwankungen in der Testosteronausbeute bei der normalen, menstruierenden Frau eher vom Ovar als von der NNR-Aktivität stammen. Anderseits lassen die Untersuchungen anderer Autoren vermuten, daß die mütterliche NNR verantwortlich ist für die vermehrte Testosteronausscheidung während der Schwangerschaft.

Pregnane. Pregnane sind Abbauprodukte vom Progesteron und 17-α-HOProgesteron. Progesteron wird an verschiedenen Stellen synthetisiert, eingeschlossen das Corpus luteum, NNR, Placenta und Hoden. Während Progesteron in großen Mengen durch das Corpus luteum und die Placenta ins Blut abgegeben wird, besteht seine Hauptaufgabe in NNR und Hoden darin, als Vorstufe für die Sekretionsprodukte dieser Drüsen zu dienen. Progesteron wurde

nicht in meßbaren Mengen im Harn gefunden. Es wird zu Pregnandiol reduziert und hauptsächlich als Pregnandiolglucuronid ausgeschieden: Progesteron, das i.m. (5o mg / 24 h) an Männer und Postmenopausen- Frauen 2 Wochen lang gegeben wurde, ergab, daß 12, 2 % des Hormons als Pregnandiol ausgeschieden wurden (MARRIAN). ROMANOFF, der radioaktives 4 C^{14} verwendete, erhielt beim Mann eine 14 % - ige Pregnandiolausscheidung. Die Spiegel vom Harn-Pregnandiol werden im Verhältnis mehr oder weniger mit der Sekretionsrate von Progesteron erhöht. Die normale Frau hat Plasmaprogesteronspiegel von o,14 µg pro loo ml während der Follikelphase und ca. 1,o5 µg pro loo ml während der Luteumphase. Pregnantriol, welches von COX und MARRIAN, sowie von FUKUSHIMA und GALLAGHER isoliert wurde, stammt vom 17-α-HO-Progesteron: Nach Verabreichung von 17-α-HO-Progesteron konnte BONGIOVANNI 3o % der zugeführten Menge als Pregnantriol nachweisen. Weiterhin stellte BONGIOVANNI fest, daß hyperplastische Nebennierenrinden von Patienten mit hoher Pregnantriolausscheidung auch einen hohen Gehalt an 17-α-HO-Progesteron aufweisen.

Vom 21-Desoxycortisol stammt sehr wahrscheinlich das im Harn ausgeschiedene Pregnantriolon ab, das in einem gewissen Gleichgewicht mit Pregnantetrol steht. Pregnantriolon ist der für einen 21-Hydroxylasedefekt charakteristische Metabolit und wurde bisher in Mengen über 5 µg / 24 h nur bei verschiedenen Formen von NNR-Hyperplasie (Pseudohermaphroditismus femininus, prae- oder postpuberales AGS bei Frauen und Makrogenitosomia praecox beim Mann) gefunden. Es wurde weder bei normalen Versuchspersonen, noch bei Schwangeren oder Patienten mit NNR-Tumoren nachgewiesen. Hier sind Pregnantriol und die 17-KS dagegen teils enorm erhöht. Diese Beobachtung kann differentialdiagnostisch, ob ein Tumor oder nur eine Hyperplasie vorliegt, ausgewertet werden.

Testung der NNR- und Gonaden-Funktion

Mit Ausnahme der 11- beta- bzw. der 18- epsilon-hydroxylier-

ten Steroide läßt sich unter normalen physiologischen Bedingungen nicht sagen, ob die Steroide, die man im Urin findet, adrenaler oder gonadaler Herkunft sind. Trotzdem lassen sich aus dem Steroidmuster im Urin gute und diagnostisch wertvolle Rückschlüsse auf die Pathologie und Physiologie der NNR und der Gonaden ziehen. Will man etwas etwas über die Aktivität der einzelnen Organe, die die Steroide bilden, wissen, dann sind spezielle Tests notwendig:

Mit ACTH wird nur die NNR stimuliert. Im Harn wird dann ungefähr die zwei- bis dreifache Menge von 11-Oxy-17-KS und Androgenen ausgeschieden. Um die Gonaden-funktion zu prüfen, stimuliert man mit Choriongonadotropin und blockiert zugleich die NNR durch Dexamethason. Die im Harn nachgewiesenen Steroide stammen dann zum allergrößten Teil aus den Gonaden (LLOYD).

Die lo in dieser Arbeit bestimmten Steroide

Die lo in dieser Arbeit bestimmten Steroide sind zumeist Abbauprodukte der Steroidhormone (Abb. 1-3):

Pregnandiol (P_2) stammt vom Progesteron.

Pregnantriol (P_3) ist ein Abbaumetabolit von 17-α-HO-Progesteron.

Androstendion und Testosteron (T) werden teils in ursprünglicher Form, teils als Androsteron (A) und Ätiocholanolon (Ä) ausgeschieden; letzteres kann auch vom Pregnanabbau stammen.

Cortisol, Cortison und 11-ß-HO-Androstendion werden über Zwischenstufen zu den 11-Oxy-17 KS --11-ß-HO-Androsteron (HA), 11-ß-HO-Ätiocholanolon (HE), 11-Keto-Androsteron (KE), 11-Keto-Ätiocholanolon (KE)-- metabolisiert.

Dehydroepiandrosteron (DHEA) ist eine Vorstufe des Testosterons und wird im Harn vorwiegend an Schwefelsäure gebunden ausgeschieden.

Ziel der Arbeit

Angesichts des bedeutenden Einflusses der Androgene auf

auf das Wachstum und die Skelettreifung, ist es interessant, die Produktion dieser Hormone, gemessen an ihrer Ausscheidung im Urin, in Beziehung zum chronologischen Alter und vor allem zum Skelettalter zu setzen. Weil die Knochenentwicklung in einem Verhältnis zu der Produktion von Androgenen steht, ist das Skelettalter ein besserer biologischer Indikator für die Reife eines Kindes als das chronologische Alter.

Die gleichzeitige Auftrennung und quantitative Bestimmung der hauptsächlichen Androgene und Pregnane im Harn mittels Gaschromatographie wurde meines Wissens bei gesunden Mädchen bisher noch nicht durchgeführt. Sie ist Gegenstand der vorliegenden Arbeit.

METHODIK

Auswahl der Probanden

Um die Fragestellung abzuklären, und vor allem auch, um die effektiven Normalwerte der Hormonauscheidung von Mädchen zu erstellen, muß der Auswahl der Probanden ein besonderes Augenmerk gelten. Ein Reihe von Faktoren, wie Heredität, psychische und Umweltseinflüsse, aber auch die Nahrung sind von größter Bedeutung für die geistige und körperliche Entwicklung eines Kindes. Aus diesem Grund war es notwendig, keineswegs Klinikpatienten - auch nicht unmittelbar vor der Entlassung - für die Untersuchungen zu verwenden. Außerdem galt es, gesunde Mädchen mit normalem Größen- und Knochenwachstum auszuwählen. Außerdem sollten die Mädchen möglichst nicht ausschließlich unter gleichen Bedingungen aufwachsen, um auch eine einseitige Beeinflussung des Gesamthormonmusters durch nahezu gleiche Umweltsbedingungen auszuschalten. Aus diesem Grunde wurden die Harne in 5 verschiedenen Internaten[++] gesammelt. Von jedem Mädchen wurde ein 24- Stunden-

---

++ Ein besonderer Dank gilt den Internatsleitern und Lehrpersonen, die das Sammeln der Harne ermöglichten.

Harn gesammelt, außerdem wurde bei jeder Probandin Länge und Gewicht gemessen, sowie das Knochenalter an Hand eines Handwurzelröntgen nach dem Atlas von GREULECH und PYLE bestimmt. Kinder, bei denen diese drei Faktoren der somatischen Reife aus der Norm herausfielen, wurden ausgeschlossen. Die gefundenen Werte der Hormonausscheidung wurden entsprechend dem chronologischen Alter und dem Knochenalter geordnet.

Harnsammeln

Von jedem Kind wurden ein oder auch zwei 24-Stundenharne gesammelt. Jede Portion Harn wurde sofort durch ein Bakteriostatikum vor bakterieller Zersetzung geschützt. Das Hormonmuster wird nämlich selbst während des Sammelns bakteriell verändert. Das Konservierungsmittel besthet aus einer Mischung von 3 n Natriumacetatpuffer pH = 4, einigen Tropfen Chloroform und etwas Borsäure. Die Verwendung dieses Konservierungsmittels erwies sich als noch besser als wenn man nur Natriumacetatpuffer und Chloroform ohne Zugabe von Borsäure verwendete. Nach Beendigung des Harnsammelns wird ein Teil des Harnes sofort aufgearbeitet und der Rest bei - 20° eingefroren und für eine Wiederholung der Analyse bei unklaren Ergebnissen aufgehoben.

Analysengang

1. Hydrolyse der Konjugate und Extraktion der Steroide

Nur ein geringer Teil der Steroide wird frei ausgeschieden, der größte Teil gebunden an Glucuronsäure, ein geringerer an Sulfat. Diese Konjugate müssen gespalten und in Freiheit gesetzt werden. Mit dem Einfluß, den die verschiedenen Hydrolyseverfahren auf die Analysengenauigkeit ausüben, setzten sich vor allem CURTIUS und Mitarbeiter auseinander.
Je nach Alter des Probanden und Fragestellung wurde ein Zwanzigstel bis ein Drittel des 24- Stundenharnes mit Essigsäure bzw. Natronlauge auf pH = 6 gebracht und einige Tropfen Chloroform, sowie 1o.ooo

Fishman Einheiten ß-Glucuronidas je loo ml Harn hinzugegeben. - Das Chloroform dient als Bakteriostatikum und zur Aktivierung der ß- Glucuronidase. - Dann wurde der Harn während 24 Stunden bei 38° inkubiert. Anschließend wurde der Harn gekühlt und die freien Steroide dreimal mit Äther extrahiert. Nun mußten noch die im Harn verbliebenen Sulfatkonjugate gespalten werden; hierfür wurde die wäßrige Phase mit 6 n Schwefelsäure auf pH = 1 angesäuert und bei Zimmertemperatur in einem Extraktor für leichte Lösungsmittel während 48 Stunden kontinuierlich extrahiert. Um die Ätherextrakte von sauren Substanzen zu befreien, wurden sie zwei mal mit 2 n Natriumcarbonatlösung, dann drei mal mit Wasser gewaschen und die vereinigten Ätherextrakte zur Trockene eingedampft.

2. Säulenchromatographie

Zur Reinigung und Vortrennung wurde eine Säulenchromatographie an Aluminiumoxyd (Woelm neutral, Aktivitätsstufe III) durchgeführt. In einer Säule mit 9 mm Innendurchmesser gab man 5 ml absolutes Benzol und füllte 4 g Aluminiumoxyd Luftblasen-frei ein. Das überstehende Benzol wurde bis knapp an die Aluminiumoxydoberfläche abgelassen. Nun wurde der Steroidextrakt mit 3 mal 3 ml Benzol aufgebracht. Mit weiteren 21 ml Benzol wurde nachgewaschen. Die ersten 3o ml Benzol wurden verworfen. - Der Vorlauf enthielt Verunreinigungen und einen Teil des im Harn ausgeschiedenen Cholesterins.- Dann wurde die erste Fraktion aufgefangen. Hierfür wurde zuerst mit 3o ml Benzol und anschließend mit 3o ml Benzol + o,2 ml Äthanol eluiert. In dieser Fraktion befanden sich die drei 11-Desoxy-17-KS (A, E, DHEA), ein Teil des im Harn enthaltenen Cholesterins, sowie T. Die zweite Fraktion wurde mit 3o ml Benzol + o,5 ml Äthanol und dann 3o ml Benzol + 3 ml Äthanol, sowie 15 ml Benzol

+ 15 ml Äthanol eluiert. Diese Fraktion enthielt 11-KA, 11-KE, 11-ß-HA, 11-ß-HE, sowie P_2, P_3, Pregnantriolon (P_{3on}). Nachdem jeweils zu beiden Fraktionen ein interner Standart (Androstendion) hinzugefügt worden war, wurden sie zur Trockene eingedampft, mit Methanol zu Äther = 1 zu 1 aufgenommen und in ein Spitzkölbchen überführt. Nun wurde abermals zur Trockene eingedampft.

3. Stabilisierung der Steroide

Zur gaschromatographischen Bestimmung benötigt man Substanzen, die bei der hohen Temperatur (ca. 260° im Verdampfer) nicht zerstört werden und außerdem eine gute Trennung an der verwendeten Trennsäule gewährleisten. Hierzu wurden die Hydroxygruppen nach LUUKAINEN in die Silyläther überführt: Zum trockenen Steroidgemisch fügt man 0,5 ml Hexamethyldisilazan (HMDS) und einen Tropfen Trimethylchlorsilan (TMCS). Das gut verschlossene Spitzkölbchen wurde bei 65° eine Stunde lang inkubiert. Das Silylierreagenz wurde mit absolut trockenem Stickstoff abgeblasen und der Rückstand in 0,2 ml Tetrachlorkohlenstoff aufgenommen und dann ein aliquoter Teil in den Gaschromatographen injeziert.

4. Gaschromatographische Bestimmung

Die eigentliche Trennung und quantitative Bestimmung erfolgte gaschromatographisch. Als Chromatograph wurde ein Fraktometer F 20 der Fa. Perkin Elmer mit 2 m Glassäule verwendet. Als Füllmaterial wurde 3 % XE 60 auf Gaschrom P verwendet. Die gaschromatographischen Bedingungen waren: Säulentemperatur 225°, FID und Verdampferblock auf 260°, Trägergas Stickstoff ca. 50 ml/min. Die quantitative Auswertung erfolgte mittels internem Standart: Hierzu wurde die Peakfläche der gesuchten Substanz mit der Fläche des internen Standarts verglichen und an Hand einer Eichkurve, die vorher für

jedes zu bestimmende Steroid erstellt wurde, die ausgeschiedene Menge Hormon berechnet.

Genauigkeit der Methode:

Die Genauigkeit der Methode wurde von GLEISPACH und Mitarbeitern ausführlich besprochen. Die wichtigsten Fakten sind:

a. Jedes bestimmte Steroid wurde in steigenden Mengen Harnen zugesetzt und so Eichkurven erstellt. Die bei jedem Einzelschritt auftretenden Verluste wurden nun dadurch eliminiert, daß nach diesen Eichkurven ausgewertet wurde und jedes Steroid bei Erstellung der Eichkurve dieselben Verluste erlitt, wie das entsprechende Harnsteroid. Die Eichkurven wurden durch je 5 Parallelbestimmungen mit 10,50,100,200,500 und 1000 µg pro Einzelsteroid erstellt.

b. CURTIUS und Mitarbeiter konnten zeigen, daß die in dieser Arbeit beschriebene Hydrolysemethode einerseits quantitativ und außerdem schonend ist.

c. Sechs der untersuchten Harne wurden fünffach analysiert und die maximalen Abweichungen bei Steroidmengen oberhalb von 30 µg/die blieben unter ± 10 %. Bei geringerer Menge stieg die Fehlerbreite an. Mengen unter 10 µg können in einer Routineuntersuchung lediglich mit einer Genauigkeit von ± 50 % gemessen werden.

Als Zusatzversuch wurden zwei Harne fünffach analysiert, wobei ebenfalls die Fehlerbreite kleiner 10 % gefunden wurde. Zusammenfassend kann festgestellt werden: Veränderungen des Hormonmusters durch bakterielle Zersetzung wurden durch Zugabe eines Konservierungsmittels vermieden. Verluste während der Aufarbeitung der Harne wurden durch Eichkurven eliminiert. Die Resultate waren in dem bei Routineanalysen interessierenden Bereich auf ± 10 % reproduzierbar.

ERGEBNISSE

Die Resultate werden in den Tabellen 1 und 2 aufgezeigt. Für jedes Alter ist die Anzahl der Mädchen, aus der der Mittelwert errechnet wurde, angegeben. Die Tabellen enthalten den errechneten Mittelwert, sowie den Maximal- und Minimalwert. Tabelle 1 zeigt die Ergebnisse bei Mädchen dem chro-

nologischen Alter folgend, während in Tabelle 2 die weiblichen Probanden entsprechend ihrem Skelettalter geordnet sind. Abb. 4 stellt die Resultate von Tab. 2 graphisch dar.

Die 11-Desoxy-C_{19}-Steroide (Abb. 5 u. 6)

Für Androsteron

zeigte sich bei den Mädchen mit 5 Jahren eine tägliche Ausscheidung von 7o µg/d. Bei den siebenjährigen Mädchen lag die mittlere tägliche Androsteronausscheidung bei etwa 27o µg. In den folgenden Jahren wurde dieser Wert nicht übertroffen. Erst ab dem 11. Jahr begann ein starker Anstieg auf über looo µg/d mit 14 Jahren. Fünfzehnjährig lag die gefundene Ausscheidungsrate wieder gering unter looo µg, um dann bis zum sechzehnten Lebensjahr wieder stark bis auf 14oo µg anzusteigen. Auffallend war, daß sich auch bei anderen Metaboliten (s.u.) solch ein Peak um das vierzehnte bzw. bei DHEA um das dreizehnte Lebensjahr fand.

Für Ätiocholanolon

beobachtete man eine ähnliche Ausscheidung. Sie lag jedoch vom Beginn der stark vermehrten Ausscheidung beider Hormone mit 11 Jahren bis zum 15. Lebensjahr im Mittel niedriger, um dann die ausgeschiedenen Mengen von Androsteron zu überwiegen.

Die Streuung

nahm für A und E bis zum 11. Lebensjahr geringfügig zu, danach jedoch stieg sie rapide an. Für E blieb es bei diesem Anstieg bis zum Ende der Untersuchungsperiode, während bei A besonders im 13. Lebensjahr ein extrem hoher Maximalwert gefunden wurde.

Für Dehydroepiandrosteron

lag die mittlere Ausscheidung mit 5 Jahren bei 4 µg und nach einem langsamen Anstieg mit 12 Jahren bei 67 µg/d. Nun begann sich die Ausscheidung sprunghaft zu vermehren, sodaß die mittlere Ausscheidung vor 355 µg mit 13 Jahren

die höchste für dieses Hormon gemessene war. Auffallend war das darauffolgende zweijährige Absinken der Ausscheidung bis auf 2oo µg/d. Mit 16 Jahren allerdings wurde das Maximum des 13. Lebensjahres praktisch wieder erreicht.

Die Streuung

zeigte das gleiche Ergebnis wie bei A: Bis zum 11. Lebensjahr geringfügige Streubreite, die danach enorm zunahm. Für DHEA wurde bei den 13-jährigen Mädchen der höchste Mittelwert und auch der höchste Einzelwert unter den untersuchten Probanden gefunden.

Die 11-Oxy-C_{19}-Steroide (Abb. 7 u. 8)

Auch die 11-Oxy-C_{19}-Steroide zeigten in der untersuchten Entwicklungsperiode einen Anstieg in der Ausscheidung, jedoch war der Anstieg zwischen 5. und 16. Lebensjahr weit niedriger als bei den Androgenen A und E.

KE zeigte bis zum 11. Lebensjahr eine wesentlich höhere Ausscheidung als KA. Danach bestand kaum noch ein Unterschied zwischen beiden.

HA hatte den geringsten Anteil an den gesamten 11-Oxy-C_{19}-Steroiden, KE den größten.

HE zeigte bis zum 11. Lebensjahr eine deutlich höhere Ausscheidung als HA. Danach lagen die beiden Hydroxymetaboliten in ihrer Ausscheidung gleich.

Die Streuung

verhielt sich bei den 11-Oxy-17-KS für die Hydroxy- und Ketoverbindungen unterschiedlich: Während die Streuung bei den 11-Hydroxy-Steroiden in der Pubertät rapid und stetig bis zum Ende der Untersuchungsperiode anstieg, wurden bei den 11-Ketosteroiden die höchsten Streuwerte zu Beginn der Pubertät vorgefunden.

Die Pregnane (Abb. 9)

Bei den Pregnanen fand sich ebenfalls ein Anstieg. Dieser glich in seinem Verlauf sehr dem der 11-Desoxy-C_{19}-Steroide A und E: Es fand sich wieder ein allmählicher präpubertärer

und ein steilerer pubertärer Anstieg der Ausscheidung. In der Präpubertät war die Ausscheidung absolut etwa gleich der der vorgenannten Androgene, doch der Anstieg in der Pubertät war wesentlich flacher.
Die Ausscheidung von P_2 bzw. P_3 stieg vom 5. Lebensjahr mit 7o µg bzw. 57 µg bis zum 13. Lebensjahr auf 264 µg bzw. 411 µg langsam an. In den folgenden Jahren der Pubertät stieg die Ausscheidung stärker und erreichte für P_2 und P_3 im 16. Lebensjahr ca. 8oo µg. Damit lagen die Werte für Pregnane im 16. Lebensjahr nur halb so hoch wie für A oder E.
Die Streuung
stieg sprunghaft mit dem 12. Lebensjahr an und in den ersten Jahren der Pubertät wurden für P_2 und P_3 größere Streubreiten festgestellt als gegen Ende der Untersuchungsperiode.

Die 11-Desoxy-C_{19}-Steroide und die 11-Oxy-C_{19}-Steroide im Vergleich (Abb. 1o)

Vom 5. bis zum 16. Lebensjahr zeigten die 11-Oxy-C_{19}-Steroide einen etwa 6-fachen Anstieg und die 11-Desoxy-C_{19}-Steroide wurden in etwa 3o-fach größerer Menge ausgeschieden. Der Quotient $\frac{\text{11-Desoxy-C}_{19}}{\text{11-Oxy-C}_{19}}$-Steroide (Tab. 3) stieg in der gleichen Periode von o,5 auf 2,8.

Die 17-KS und die Pregnane im Vergleich (Tab. 4)

Vom 5. bis zum 16. Lebensjahr zeigte die Summe der 17-KS einen etwa 13-fachen Anstieg und die Summe der Pregnane wurde in etwa 14-fach größerer Menge ausgeschieden. Somit nahm die Ausscheidung beider Steroidgruppen relativ um die gleiche Menge zu.

Die Enzyme im C_{19}- und C_{21}-Stoffwechsel

Die Vielzahl der Steroidmetaboliten im Harn läßt sich auf wenige enzymatische Umwandlungen zurückführen. Die 4-en-Hydrogenasen und die 3-Keto-Steroid-Hydrogenasen sind die bedeutensten.

a. Die 4- en Hydrogenasen (Tab. 5)

Die 4- en Hydrogenasen reduzieren die C_4- Doppelbindung und es entstehen 5α- bzw. 5ß-H-Steroide.
Für die 11-Desoxy-C_{19}-Steroide ergab der Quotient $\frac{5\text{-}\alpha}{5\text{-}\beta} = \frac{A}{E}$ bei Mädchen ein Überwiegen des Androsterons bis zum 8. Lebensjahr um etwa das doppelte. In der Präpubertät und Adoleszenz wurden etwa gleichviel α- wie ß-11-Desoxy-C_{19}-Steroide gebildet.
Für die 11-Oxy-C_{19}-Steroide ergab der Quotient $\frac{5\text{-}\alpha}{5\text{-}\beta} = \frac{KA + HA}{KE + HE}$ bis zum 9. Lebensjahr ein Überwiegen der 5-ß-Abbauprodukte. In der Präpubertät und Adoleszenz wurden auch hierbei etwa gleichviel α- wie ß- 11-Oxysteroide gebildet.-Die Verhältniszahlen von HA zu HE und KA zu KE zeigten ein ziemlich gleiches Ergebnis.

b. Die 3- Keto-Steroid-Hydrogenasen (Tab. 6)

In vivo werden die 3-Keto-Steroide fast ausschließlich zu 3-α- und nur in geringem Umfang zu 3-ß-Hydroxysteroiden reduziert. Der größte Teil der im Harn ausgeschiedenen 3-ß-ol-Steroide leitet sich direkt vom 5-Pregnen-3-ß-ol-2o-on ab und nicht von einem 3-Keto-Steroid.
3-α-ol-17-Ketosteroide sind A, E, KA, KE, HA, HE.
Das einzige in größerer Menge ausgeschiedene 3-ßol-17-Ketosteroid ist DHEA.
Das Verhältnis der 3-α-ol- und 3-ß-ol-Metaboliten im Harn zeigten die Quotienten $\frac{3\text{-}\alpha\text{-ol-17-KS}}{DHEA}$ u. $\frac{3\text{-}\alpha\text{-ol-11-Desoxy}}{DHEA}$.
Eine typische Altersabhängigkeit des Quotienten war bei den Desoxysteroiden wegen der großen Schwankungen nur schwer, bei den 17-KS schon eher anzunehmen.

DISKUSSION

1. Sind die gefundenen Werte als Normalwerte anzusprechen?

Hierbei gilt zu beachten:

a. Die Auswahl der Probanden

ist wesentlich für die Genauigkeit der gefundenen Mittelwerte, sowie für die Streubreite verantwortlich. Die untersuchten Harnproben stammten von 5 verschiedenen Internaten mit Kindern aus verschiedenem sozialen Milieu, sodaß Umweltseinflüsse, sowie genetische Faktoren die bestimmten Werte sicher nicht einseitig beeinflußten. Außerdem gewährleistete die relativ sehr große Anzahl von ca. 15o Mädchen einige Sicherheit, daß die Werte wirklich der Norm entsprachen und nicht durch einen Zufall in der Auswahl der Probanden bedingt waren.

b. Die Genauigkeit der Methode

Bei kritischer Prüfung stellte EIK NES fest, daß die Methoden, die die Gaschromatographie (GC) benützten, niedrigere Durchschnittsausscheidung für DHEA, A und E zeigten, als Methoden, die die stufenweise Elutionschromatographie benützten. Dieser Unterschied fiel besonders bei DHEA auf, wo KIRCHNER und LIPSETT (GC) eine durchschnittliche Ausscheidung von o,56 mg/ 24 h bei normalen Frauen, SPARAGANA (GC) o,5o mg/ 24 h, während VESTERGAARD (Elutionschromatographie) eine Durchschnittsausscheidung von 2,ol mg/24 h beobachtete. Hingegen liegen die Werte von RIVERA (GC) mit 1,1 mg/ 24 h und KELLIE und WADE (Elutionschromatographie mit 1,4 mg/ 24 h (o,8-2,4) nahe beieinander. -

Es konnte bereits darauf hingewiesen werden, daß die angewandte Methode in dem bei Routineanalysen interessierenden Gereich von mehr als 3o µg/die eine Genauigkeit von ± lo % erreicht; sämtliche Werte wurden an Hand einer Eichkurve erstellt und Verluste, die beim Trennungsgang auftraten, wurden so vermieden. Aus diesem Grund wurde auch für die einzelnen Steroide keine Wiederfindungsrate angegeben,

da diese bei der Berechnung bereits berücksichtigt wurde. Somit läßt sich sagen, daß die gewählte Bestimmungsmethode die effektive Hormonausscheidung wiedergibt, beziehungsweise, daß die angegebenen Werte der reellen Hormonausscheidung entsprechen und nicht nur relativ genaue Verhältnisse der einzelnen Steroide zueinander.

c. Vergleich mit den Normalwerten der Literatur (Tab. 7)

Es fanden sich für die einzelnen Steroide bei der großen Streubreite recht gute Übereinstimmung mit den Werten der Literatur. Es ist jedoch zu berücksichtigen, daß die Mitteilungen in der Literatur über die Normalausscheidung von Steroiden bei Kindern auf meist unterschiedlichen Methoden basieren und dämit nur bedingt vergleichbar sind. Zudem fanden sich nur Normalwerte, die mit Hilfe der Elutionschromatographie, nicht aber mit der GC ermittelt wurden. Die Angaben von TELLER liegen allgemein niedriger, VESTERGAARD sowie PAULSEN fanden etwas größere Mengen. Die gefundenen mittleren Ausscheidungsmengen für A und E stimmen mit jenen von KNORR am besten überein. Dies ist deshalb erfreulich, da sich diese Mittelwerte im Gegensatz zu den übrigen Angaben der Literatur auf eine größereZahl von Einzelbestimmungen in allen Altersstufen stützt.

2. Diskussion der einzelnen Steroide

a. Allgemeines (Abb. 4)

Es konnte für sämtliche Steroide ein Anstieg in der Ausscheidung mit fortschreitendem Alter festgestellt werden. Im Gegensatz zum langsamen Anstieg der 11-Oxy-Steroide war die nahezu exponentielle Vermehrung der 11-Desoxy-Steroide zeitlich streng an die Pubertät gebunden. Der Zusammenhang mit der Funktion der

Gonaden scheint in dieser Steroidgruppe besonders deutlich (TELLER). Dies trifft auch für die Pregnane zu, für die keine Normalwerte für Kinder in der Literatur gefunden werden konnten.

b. Besonderheiten der Streuwerte

Auffallend war die Zunahme der Streubreite bei allen Metaboliten mit Beginn der Pubertät. Im Alter von 15 und 16 Jahren wurde die Streubreite im allgemeinen wieder kleiner. KELLER und PRADER bestimmten die FSH und LH-Ausscheidung im Verlauf der Pubertät . Aufgefallen war, daß die Streuung der Einzelwerte zu Beginn der Pubertät ein Vielfaches der später beobachteten Werte war. Die Autoren deuteten diese Beobachtung als Ausdruck eines noch wenig eingespielten Feed-Back-Systems.

c. Besonderheiten im Kurvenverlauf

Auffallend war, daß für verschiedene Metaboliten in der Pubertät kein kontinuierliches Ansteigen der Ausscheidung erfolgte. Für DHEA fand sich bei den 13-jährigen Mädchen ein deutliches Maximum. Danach sank die mittlere Ausscheidung bis zum 15. Lebensjahr ab, um dann wieder mit 16 Jahren die Ausscheidung der Dreizehnjährigen zu erreichen. Für die beiden Pregnane , wie für KA, A und E fanden sich deutliche Peaks um das 14. Lebensjahr. Nach einem Absinken im 15. Lebensjahr setzte sich die rapide Mehrausscheidung der ersten Pubertätsjahre fort. Eine Deutung dieses Absinkens kann nicht gegeben werden. Trotzdem läßt sich sagen, daß die gefundenen Werte, sowohl was die Zahl als auch die Auswahl der Probanden betrifft, den wirklichen Verhältnissen entsprechen.

d. Dehydroepiandrosteron

Angaben über die Ausscheidung von DHEA bei präpu-

beralen Kindern finden sich bei BERTRAND. Er fand einen Anteil von 2,4 % an den Gesamt-17-KS. PAULSEN konnte bei präpuberalen Kindern DHEA nicht feststellen. TELLER fand es vor der Pubertät nur in 23 % der Fälle, doch konnte er wie die anderen Autoren eine deutliche Abhängigkeit von der Pubertät nachweisen, denn dieser Prozentsatz stieg im Verlaufe der Pubertät auf loo %.
Die eigenen Ergebnisse zeigen eine stark vermehrte Ausscheidung von DHEA in der Pubertät. Es konnte jedoch auch bei allen präpubertären Mädchen ausnahmslos DHEA nachgewiesen werden. Bis zum 11. Lebensjahr fand sich (Tab. 8) weniger als 3,5 % Anteil an den Gesamt-17-KS (Ausnahme 8,1 % bei Siebenjährigen). Bei den Mädchen in der Pubertät lag der Anteil etwa bei 7 % (bei den Dre zehnjährigen sogar 17 %).

3. Die 11-Desoxy-C_{19}-Steroide und die 11-Oxy-C_{19}-Steroide im Vergleich

LORAS, VESTERGAARD, BEAS, KADAR, TELLER und KNORR trennten teils säulen-teils papierchromatographisch die 17-KS im Harn von Kindern verschiedenen Alters auf. Übereinstimmend wird angegeben, daß vor der Pubertät 11-Desoxy - und 11-Oxy-C_{19}-Steroide in annähernd gleichem Verhältnis im Harn ausgeschieden werden. Die eigenen Ergebnisse bestätigen das erneut und weisen gleichzeitig, wie zuletzt TELLER, den nicht proportionalen Anstieg der beiden C_{19}-Steroidgruppen nach (Abb. lo).
Vom 5. bis zum 16. Lebensjahr zeigten die 11-Oxy-C_{19}-Steroide einen etwa 6-fachen Anstieg und die 11-Desoxy-C_{19}-Steroide wurden in etwa 3o-fach größerer Menge ausgeschieden. Der Quotient $\frac{\text{11-Desoxy-C}_{19}}{\text{11-Oxy-C}_{19}}$-Steroide stieg in der gleichen Periode von o,5 auf 2,8. Die Angaben der Literatur gibt Tabelle 9 wieder. KNORR stellte bei Mädchen vom Kleinkindalter bis zum 16. Lebensjahr einen Anstieg der Androsteron-Ausscheidung um den

Faktor 14 und einen Anstieg der Ätiocholanolonausscheidung um den Faktor 18 fest. TELLER ermittelte vom Kleinkindes- bis Erwachsenenalter einen lo-fachen Anstieg des vorgenannten Quotienten von o,5 auf 5, 2. Die Ausscheidung der Oxy-Steroide stieg in der Zeit um das lo-fache, die der Desoxy-Steroide um das 7o-fache an. Mit 16 Jahren sind also die Erwachsenenwerte noch lange nicht erreicht. Differenzen des Quotienten $\frac{\text{11-Desoxy}}{\text{11-Oxy}}$ -Steroide in der Literatur erklären sich einerseits durch die unterschiedliche Genauigkeit der verwandten Methode, anderseits durch die bisher kaum representative Anzahl von untersuchten Probanden. Hier bietet die GC einen wesentlichen Vorteil: es nimmt ein kompletter Arbeitsgang nur ca. 3 Tage in Anspruch, während TELLER für einen Analysengang 2 Wochen benötigte. Daher konnten in der Regel frühere Autoren nur eine relativ grobe Einteilung in Schulkinder, Präadoleszenten und Adoleszenten vornehmen. Auch innerhalb dieser Altersgruppen konnte für den obigen Quotienten infolge der größeren Probandenzahl ein Anstieg, der jedoch diskontinuierlich verlief, festgestellt werden.(Tab. 3).
Die 11-Oxy-C_{19}-Steroide stiegen bis zum 16. Lebensjahr nur ein Drittel so hoch, wie die 11-Desoxy-C_{19}-Steroide. Ihre Beteiligung an den gesamten, definierten 17-KS fällt jedoch sogar im Verlauf vom 5. bis zum 16. Lebensjahr von 65 % auf 26 % eindeutig ab (Tab. 3). TELLER kam zu dem gleichen Ergebnis, als er die 11-Oxy-Steroide mit den Zimmermann-Chromogenen verglich.

3. Vergleich zwischen Pubertät und erwachsener Frau

In Tabelle lo ist die Steroidausscheidung der erwachsenen Frau wiedergegeben. Den Angaben liegen verschiedene Werte zugrunde. Deshalb mag ein Vergleich mit den gefundenen Pubertätswerten gestattet sein. Es ist zu sehen, daß 16-jährige Mädchen erst halbe Erwachsenenmengen an Desoxysteroiden ausscheiden. Auch die Oxy-

steroide haben die Erwachsenenwerte noch nicht ganz erreicht. (Vergl. auch Tab. 14)

4. Das Verhältnis zwischen 17-KS-Gesamtbestimmung und wahrem C_{19}-Steroidgehalt im Harn.

Als klinische Routinemethode zur Bestimmung der 17-KS hat die Methode von ZIMMERMANN auch heute noch die größte Bedeutung, dennoch rücken die Methoden zur Bestimmung der Einzelmetaboliten immer mehr in das Blickfeld, und das je mehr sie Vereinfacht werden. Bereits GOLDZIEHER, ERNEST, sowie MAHESH wiesen darauf hin, daß einer Steroidgesamtbestimmung praktisch kein quantitativer Wert zukomme, sondern lediglich eine Aussage über pathologisch erhöhte oder normale Ausscheidung macht. Es stellte sich nämlich heraus, daß erhebliche Diskrepanzen zwischen Steroidgesamtbestimmungen und der Summe der einzelnen, chromatographisch isolierten Metaboliten bestehen. TELLER stellte in 9 Versuchen fest, daß im jungen Kindesalter die Summe der einzelnen Metaboliten noch tiefer als 4o - 5o % (ERNEST) der Gesamt-17-KS-Werte liegt. Seine Versuche ergaben 2o-42 %. In Abb. 11 und Tab. 11 ist die Summe der gaschromatographisch gefundenen Einzelmetaboliten den von HAMBURGER ermittelten ZIMMERMANN-Chromogenen gegenübergestellt. Die Prozentzahlen liegen in dem von TELLER angegebenen Bereich. Von GLEISPACH und anderen konnte bestätigt werden, daß die Differenz zwischen der Summe der Einzelmetaboliten und den Ergebnissen nach ZIMMERMANN sich auf den Einfluß von Chromogenen zurückführen läßt, die zum Teil erst bei der sauren Hydrolyse entstehen.

5. Das Verhältnis zwischen 11-Oxy-17-KS-Gesamtbestimmung und wahrem 11-Oxy-17-KS-Gehalt im Harn.

KNORR bestimmte für Knaben und Mädchen jeder Altersstufe die Gruppe der 11-Oxy-17-KS. Die quantitative Messung erfogte colorimetrisch mit der Zimmermann-

technik nach JAMES und DE JONG. Ein Vergleich dieser Werte mit der Summe der einzelnen chromatographisch isolierten 11-Oxy-Metaboliten zeigte ebenfalls erhebliche Diskrepanzen. Dabei fiel auf, daß die Werte von KNORR wesentlich niedriger als die Summen der Einzelmetaboliten lagen. In Analogie zu den 17-KS-Chromogenen hätte man sie höher erwartet.

6. Die Enzyme im C_{19}- und C_{21}- Stoffwechsel

Bereits ZIMMERMANN hat auf teilweise erhebliche Schwankungen der Steroidausscheidung von einem Tag zum anderen hingewiesen. Dagegen fand DOBRINER bei schwankenden absoluten Mengen eine ziemliche Konstanz des Musters der 17-KS-Ausscheidung. Daher ist es von besonderem Interesse das Verhältnis der Steroide zueinander (z.B.: 5α/5ß oder 3α/3ß) zu untersuchen.

a. Allgemeines

Von den im Harn ausgeschiedenen Metaboliten kann man Rückschlüsse auf die umbauenden und inaktivierenden Enzyme in der Leber ziehen. Die Vielzahl der Steroidmetaboliten im Harn läßt sich auf wenige enzymatischeUmwandlungen zurückführen: Der erste Schritt bei der Inaktivierung aller 4-en-3-Ketosteroide ist die Aufhebung der Doppelbindung im Ring A. Diese Reduktion führt zu der Bildung zweier stereoisomerer Verbindungen mit H an C_5 in trans oder cis-Stellung. Die 5-α-Steroide sind plan, die 5-ß-Steroide dagegen gewinkelt. Die ebenen Steroide sind noch hormonell aktiv, die gewinkelten dagegen nicht. Für diese Reaktion verfügt die Leber über 4-en Hydrogenasen (5-α- und 5-ß-Reduktasen). Die α-Reduktasen findet man im Cytoplasma, die ß-Reduktasen findet man in den Mikrosomen.
Die vorliegenden Ergebnisse zeigten also besonders im frühen Schulalter für Desoxy- und Oxysteroide

unterschiedliche 5-α/5-ß- Quotienten fest: Bei den Desoxy-Steroiden überwog die 5-α-Reduktase, bei den Oxy-Steroiden die 5-ß-Reduktase um das Doppelte. Der Beginn der Pubertät zeigte sich in einem deutlichen Verschieben der Enzymaktivitäten und so standen in den folgenden Jahren die Reduktasen im Gleichgewicht, sowohl bei Desoxy- wie Oxy-Steroiden (Tab. 5).

b. 5-α/5-ß bei den 11-Desoxy-Steroiden

Tabelle 12_1 vergleicht die gefundenen Werte mit jenen der Literatur. Im Schulkindesalter liegen die eigenen 5-α/5-ß-Quotienten wesentlich höher als die anderer Autoren. Eine gute Übereinstimmung zeigen jedoch Präadoleszenz und Adoleszenz. Im Gegensatz zu KIRSCHNER beobachtete TELLER nach intramuskulärer Injektion von DHEA in 2 Experimenten keinen Abfall, sondern einen Anstieg von 5-α/5-ß bei den 11-Desoxy-Steroiden. Während erstgenannter Autor eine Stimulation der 5-ß-Reduktase durch DHEA diskutierte, sprachen die Befunde von TELLER eher für einen entgegengesetzten Effekt, nämlich eine Aktivitätssteigerung der 5-ß-Reduktase. Ein direkter Zusammenhang scheint hier jedoch nicht zu bestehen. Denn Abb.4 zeigt, daß gerade zu dem Zeitpunkt, da eine schlagartige Mehrausschüttung vonDHEA erfolgt, der Verlauf der Kurven A und E nahezu paralell verläuft und damit der Quotient konstant bleibt.

c. 5-α/5-b bei den 11-Oxy-Steroiden

Tabelle 12_2 vergleicht die gefundenen Werte mit jenen der Literatur. Hier gibt sich eine gute Übereinstimmung mit den Werten anderer Autoren. Auffällig erschien jedoch TELLER im Kleinkindes- und Schulalter das starke Überwiegen von HA über HE

mit einem Quotienten von durchschnittlich 2,o. BEAS fand einen Quotienten von 2,3. Auch LORAS erhob ähnliche Befunde. Dieses Ergebnis kann mit einem Quotienten von o,3-o,9 bis zum 11. Lebensjahr nicht bestätigt werden. Zur Erklärung läßt sich diskutieren:

Im Gegensatz zu den 11-oxygenierten C_{19}-Metaboliten des C_{21}-Stoffwechsels, die hauptsächlich 5-ß-Metaboliten sind (5-α/5-ß = o,11 nach DORFMAN) werden die 11-oxygenierten C_{19}-Metaboliten der NNR-Androgene als 5-α-Verbindungen (5-α/5-ß = 4,75 bzw. 3,1 nach BRADLOW u. GALLAGHER ; 5-α/5-ß = 5,3 nach SAVARD) ausgeschieden. Demnach deutet das Überwiegen von 11-Hydroxyandrosteron auf eine vermehrte Sekretion von Vorstufen aus der Reihe der Nebennierenrindenandrogene (11-ß-HO-Androstendion, Adrenosteron). Dies ist jedoch nicht sehr wahrscheinlich, denn TELLER konnte bei keinem der Kinder eine Pubes- und Axillarbehaarung finden. Man sollte also erwarten, daß beide 11-hydroxylierten C_{19}-Steroide (HA und HE) quantitativ aus dem Cortisolstoffwechsel stammten. Dabei müßten die entsprechenden Quotienten $\frac{\text{allo-THF}}{\text{THF}}$ und $\frac{\text{HA}}{\text{HE}}$ etwa gleich sein. TELLER analysierte die Harne auf die Tetrahydroverbindungen und fand einen Quotienten von o,1-o,6. Wie zu erwarten war deutete der Quotient die bevorzugte Sekretion von Cortisolmetaboliten an. Somit zeigte sich eine gute Übereinstimmung mit dem Quotienten $\frac{\text{HA}}{\text{HE}}$ dieser Untersuchung. Nun ist ein solcher Vergleich zwar nur bedingt erlaubt, doch sollte bedacht werden, daß das klare gaschromatographische Verfahren für die geringen Ausscheidungsmengen an C_{19}-Steroiden im Klein- und Schulkindesalter exaktere Ergebnisse verspricht als ein differenzierter 2-wöchiger Analysengang. Anderseits

erfolgt die Ausscheidung der Tetrahydroverbindungen in weit größeren Mengen.

7. Vergleich mit der Hormonausscheidung bei Knaben
(Abb. 12 - 17)

Die Ausscheidung der Knaben wurde der gemeinsamen Veröffentlichung mit GLEISPACH und HEIDEMANN entnommen. Ein Vergleich bietet keinerlei Bedenken, da die Werte nach der gleichen analytischen Technik und in demselben Labor ermittelt wurden.
Im Großen und Ganzen entsprechen die Resultate, die bei Mädchen erhalten wurden, denen der Knaben. Der durch die Pubertät bedingte Anstieg in Hormonausscheidung und Streuung beginnt aber bei den Mädchen zu einem früheren Zeitpunkt, was ja recht gut mit der allgemein bekannten Tatsache eines früheren Eintreten der Pubertät bei den Mädchen übereinstimmt. Die Ausscheidung aller Steroide steigt mit zunehmendem Alter bei Knaben und Mädchen an, in der Pubertät steiler. Etwa ab dem 10. Lebensjahr liegen die Pregnane, ab dem 12./13. Lebensjahr die Androgene (17-KS) der Mädchen deutlich über denen der Knaben, sowohl in Ausscheidung als auch Streuung. Vorher waren die Werte für Knaben und Mädchen ungefähr gleich. Der steile pubertäre Anstieg in Ausscheidung und Streuung beginnt bei Knaben für Desoxysteroide und Pregnane um das 14. Lebensjahr und überwiegt bald die Ausscheidung der Mädchen. Ab 16 Jahren wird di ser geschlechtsspezifische Unter-- schied besonders deutlich. Wenn die Knaben in der verspätet einsetzenden ubertät die Werte der Mädchen einholen, dann liegt auch deren Streuung so hoch, wie sie bei Mädchen zu Beginn der Pubertät lag. Dies fällt besonders auch für die Pregnane auf, wo von Mädchen eigentlich größere Streuwerte zu erwarten wären, da ja die Gestagene und damit dessen Metaboliten während der Geschlechtsreife zyklusbe-

dingt stark variieren.
Bereits KNORR konnte feststellen, daß eine starke Differenz der Androsteron- bzw. Ätiocholanolonausscheidung beider Geschlechter in keiner Altersstufe besteht. Wie sich erneut gezeigt hat, scheint es jedoch kein Zufall zu sein, daß der steile Anstieg der Ausscheidung bei Mädchen fast 2 Jahre früher einsetzt und nach dem 14. Lebensjahr die Werte der Mädchen für A und E wieder hinter denen der Knaben zurückbleiben.
Dies unterschiedliche Verhalten zwischen Knaben und Mädchen war auch für die Altersverteilung der Pregnane charakteristisch.
Sehr auffällig erschien der Kurvenverlauf von DHEA bei Knaben und Mädchen (Abb. 14). Es zeigte sich für Dreizehnjährige ein auffälliges Maximum, gefolgt von verminderter Ausscheidung bei den Vierzehnjährigen. Dies ist nicht durch einen Wert, sondern durch eine große Anzahl Harnanalysen gestützt. Ebenso ist das vorrübergehende Absinken in der Hormonausscheidung der fünfzehnjährigen Mädchen im Vergleich zu den um ein Jahr jüngeren durch eine große Anzahl Probanden untermauert.
Die vermehrte Ausschüttung von DHEA bei Mädchen im 13. Lebensjahr wirkt sich auch auf das Verhältnis der Steroide zueinander aus: Mit 17 % erreicht DHEA den höchsten Anteil an den 17-KS. Vor diesem Alter liegt der prozentuale Anteil bei Mädchen wesentlich niedriger als bei Knaben. Danach liegen die Prozentsätze in der gleichen Größenordnung. (Tab. 8).
Außerdem ergab sich ein beträchtlicher Unterschied in der Testosteronausscheidung. Abb. 17 zeigt die Testosteronausscheidung von Knaben. Bei Mädchen lag sie nicht über 25 µg/die. Lediglich in einem Fall wurde eine höhere Testosteronausscheidung festgestellt. Bei einem 15-jährigen Mädchen mit normalem Knochen-

alter und keinerlei Zeichen eines Hirsutismus fand sich eine Testosteronmenge von 35 µg/die. Hierbei ist jedoch zu bedenken, daß es sich um einen Einzelwert handelte. Dazu muß man berücksichtigen, daß GLEISPACH sehr große Schwankungen in der täglichen Steroidausscheidung fand, sodaß ein einmaliger hoher Testosteronwert nicht sicher pathologisch angesehen werden kann. (Tab. 13 zeigt die Testosteronausscheidung der erwachsenen Frau nach Angaben der Literatur).

Der Quotient 5-α/5-ß bei Knaben und Mädchen (Tab. 5)

a. Desoxy-C_{19}-Steroide

Der Quotient zeigte für Knaben und Mädchen einen gleichsinnigen Verlauf: Er zeigte einen Abfall zu Beginn der Pubertät, d. h. der Körper inaktiviert einen größeren Teil der Ausscheidungsprodukte durch vermehrte Bildung gewinkelter Metaboliten. Es nimmt damit die androgene Wirksamkeit der auszuscheidenden Substanzen ab und zwar auffälligerweise bei den Mädchen entsprechend der früher einsetzenden Pubertät um 2 Jahre eher.

b. Oxy-C_{19}-Steroide

Der Quotient zeigte bei Knaben und Mädchen einen unterschiedlichen Verlauf: Er stieg bei Mädchen mit Pubertätsbeginn plötzlich an. Dies bedeutet eine relative Zunahme der NNR-Androgene (S.25). Bei Knaben bleibt 5-α/5-ß konstant, d.h. das Verhältnis C_{21}/C_{19}-Abbau bleibt gleich. Es wächst offensichtlich in der Pubertät die " Androgen-NNR " nicht relativ stärker, wie das bei Mädchen zu sein scheint.

ZUSAMMENFASSUNG

Der Hauptzweck der Studie ist es gewesen, Normalwerte der Androgen- und Pregnanausscheidung im Harn gesunder Mädchen zu ermitteln. 15o 24- Stundenharne von Mädchen im Alter von 5-16 Jahren wurden mit Hilfe der Gaschromatographie auf Androgene und Pregnane untersucht. Die Ergebnisse wurden entsprechend dem chronologischen Alter und dem Skelettalter der Probanden geordnet. Die Ausscheidung aller Steroide steigt mit zunehmenden Alter an. Von besonderem Interesse war das Pubertätsalter. Hier erfolgt ein rapider Anstieg von Ausscheidung und Streuung. Mit 16 Jahren sind die Werte der erwachsenen Frau noch nicht erreicht. Es werden Einblicke in die Veränderungen des Stoffwechsels der Androgene und Pregnane im Verlauf des Kindesalters gewonnen. Differenzen in der Ausscheidung zwischen Knaben und Mädchen werden diskutiert.

DANKSAGUNG

An dieser Stelle möchte ich Herrn Prof. Dr. med. D. KNORR für die Überlassung des Themas und die Übernahme des Referates besonders herzlich danken.

Ebenso danke ich Herrn Prof. Dr. med. H. Berger, Vorstand der Universitätskinderklinik Innsbruck, der mir an seiner Klinik die technischen Möglichkeiten bot, die notwendigen Versuche durchzuführen.

Ich danke Herrn Dr. GLEISPACH für die Einführung in die Labortechnik, für kritische Ratschläge und wertvolle Anregungen.

LITERATUR

BEAS, F., R.P. ZURBRÜGG, J.CARA, and L.I. GARDNER: Urinary C_{19}-steroids in normal children and adults. J. clin. Endocr. 22, 1o9o (1962).

BERGER, H., FINK, M., FRITZ, H.J., GLEISPACH, H., HEIDEMANN, P., WOLF, J.: Z.klin. Chem. u. klin. Biochem. 8, 545 (197o).

BERTRAND, J., S.ROUX, and C. COTTE: Paper chromatography of urinary 17-ketosteroids in children. Acta endocr. (Kbh.) 45, Suppl. 89, 33 (1964).

BRADLOW, H. L., and T. F. GALLAGHER: J. biol. Chem. 229, 5o5 (1957).

CURTIUS, H. CH. und M. MÜLLER, J. Chromatogr., 3o, 41o (1967)

DINGEMANSE, E., L. G. HUIS INT VELD, and S.L. HARTOGH-KATZ: Clinical methods for the chromatographic-colorimetric determination of urinary 17-Ketosteroids. II Normal adults. J. clin. Endocr. 12, 66 (1952).

DOBRINER, K.: J. clin. Invest. 32, 95o (1953).

DORFMAN, R.I. : J.clin. Endocr. 14, 318 (1954 a).

EIK NES, K.B., van der MOLEN,H.J., BROWNIE, A.C.: Steroid-Hormone Analysis, ed. Hans Carstensen, N.Y.: 1967

GLEISPACH, H. : Applied Gas-chromatography Perkin Elmer Bodenseewerk, 1969.

- PODOLSKI, B., HOHENWALLNER, W., 7, 592 (1969) Zschr. klin. Chem. u. klin. Biochem..

- pediatrics to be printed.

- BERGER, H., HEIDEMANN, P., WOLF, J., FRITZ, H.J., Chromatographia 2, 1969, 515 short communications.

GREULICH, W. W. und S.I. PYLE: Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist, London University Press, 1959.

GUPTA, D.: The excretion of steroids by prepubertal children during growth. Ann. paediat. (Basel) 2o4, 414 (1965)

-- and J. M. TANNER: A new steroid found in the urine of

LITERATUR, Fortsetzung 1

HAMBURGER, C. Acta endocr. (Kbh.) 1, 19 (1948).

HORNING, E. C., M.G. HORNING, N. IKEKOWA, E.M. CHOMBAR, P.J. JAAKONMAKI und C.J.W. BROOKS: J. Gaschromatography, 5, 283 (1967).

HÜBENER, H. J. u. W.H. STAIB: Biochemie der NNR-Hormone. In G.WEITZEL u. N. ZÖLLNER : Biochemie und Klinik. Stuttgart: Thieme 1965.

JAMES, V.H.T. The excretion of individual 17-Ketosteroids by normal females. J. Endocrin. (1961), 22, 195-2o5

KÁDÁR, A., T. FEHÉR, and O. KOREF: Urinary excretion of individual 17-ketosteroids by normal children. Arch. Dis. Childh. 39, 257 (1964).

KELLER, P.J, und PRADER, A., Symp. Dte. Ges. f. Endokrinolog. 16/ 197o Abstract Nr. 75.

KNORR, D. Untersuchungen zur Altersabhängigkeit der Ausscheidung einzelner chromatographisch getrennter Steroide während des Kindes- und Reifungsalters, Fortschr. d. Pädologie, Springer Verlag, 1965.

- Über die Ausscheidung von freiem und glucuronsäuregebundenem Testosteron im Kindes- und Reifungsalter. Acta endocrin. 54 (1967) 215-226.

KIRSCHNER, M.A., and H. WILSON: Acta endocr. (Kbh.) 43, 387 (1963).

LUUKAINEN, T., W.J.A. VAN DEN HEUVEL, E. D. A. HAATHI und E.C. HORNING: Biochem. Biophys. Acta, 52, 599 (1961).

LLOYD,C. W. : J. clin. Endocrinol., 26, 314,(1966).

PAULSEN, E.P., and E.H. SOBEL: Patterns of individual urinary C_{19}-ketosteroids in children, response to ACTH stimulation. Acta endocr. (Kbh.). 35, Suppl. 51, 337 (196o)

- and M.S SHAFRAN: Urinary steroid metabolites in children. I. Individual 17-ketosteroids in children with normal sexual development. J. clin. Endocr. 26, 329 (1966)

LITERATUR, Fortsetzung 2

RUBIN, B.L., R.I. DORFMAN, and G. PINCUS: Quantitative determination of seven urinary 17-ketosteroids. Recent Prog. Hormone Res. 9, 213, (1954).

SAVARD, K., S BURSTEIN, H. ROSENKRANZ, and R.I. DORFMAN: J. biol. Chem. 2o2, 717 (1953)

TELLER, W.M.: Die Ausscheidung von C_{19}- und C_{21}-Steroiden im Harn unter normalen und pathol. Bed. der Entw. und Reifung. Zschr. ges. exp. Med. 142, 222 (1967)

VESTERGAARD, P. Urinary excretion of individual 17-ketosteroids in children. Acta endocr. (Kbh.) 49, 436 (1965).

ZIMMERMANN, W., WENNEMANN, J., KAISER, E.: Tageschwankungen der 17-Ketosteroid-Ausscheidung im Harn. Endocr. 43, 215 (1962).

ANHANG

Tabellen 1-14

Abbildungen 1-17

Anmerkung: Im folgenden wird unter Grenzwert der jeweils maximale bzw. minimale Streuwert der Untersuchung verstanden.

Tab. 1

Chronologisches Alter Hormonausscheidung bei Mädchen in µg/24 h

Alter	n	A	E	D	KA	KE	HA	HE	P_2	P_3	P_3on
5	2	60 (20-100)	29 (8-50)	10	80 (60-100)	155 (130-180)	145 (9-20)	35 (20-50)	85 (50-140)	80 (20-140)	0
6	4	89 (40-160)	58 (15-100)	8 (5-20)	77 (20-120)	135 (80-230)	18 (9-26)	71 (20-120)	83 (30-120)	115 (20-230)	0
7	3	92 (20-170)	59 (10-120)	80 (10-195)	64 (30-120)	175 (100-310)	21 (10-30)	45 (30-60)	56 (25-80)	115 (70-140)	0
8	10	189 (30-530)	103 (10-180)	9 (0-20)	64 (20-110)	135 (30-310)	32 (10-60)	55 (20-120)	80 (25-160)	118 (10-270)	0
9	12	199 (40-440)	163 (50-250)	20 (5-110)	120 (20-300)	260 (90-455)	50 (5-100)	93 (40-230)	163 (70-330)	197 (65-380)	0
10	7	356 (170-860)	224 (60-420)	33 (10-130)	140$ (30-250)	176 (40-350)	63 (20-140)	55 (20-80)	220 (60-370)	254 (70-340)	0
11	8	636 (130-1330)	435 (20-750)	75 (5-187)	240 (13-700)	330 (70-645)	85 (30-220)	100 (30-220)	260 (120-530)	440 (70-1200)	0
12	10	460 (60-790)	370 (20-720)	57 (10-125)	222 (45-675)	295 (50-1680)	88 (20-330)	84 (10-290)	245 (34-680)	297 (30-930)	0
13	16	960 (160-4340)	560 (80-2090)	210 (15-1550)	260 (15-755)	195 (10-640)	94 (5-530)	103 (15-370)	356 (40-800)	505 (20-1530)	0
14	29	1190 (90-5500)	1060 (110-3700)	240 (10-890)	335 (30-1450)	375 (20-1500)	120 (10-615)	113 (10-552)	540 (35-1890)	660 (140-3840)	0
15	20	1080 (100-2100)	1200 (60-3900)	230 (40-735)	390 (165-945)	310 (100-660)	115 (30-430)	125 (40-250)	560 (200-1580)	825 (250-2120)	0
16	6	1240 (200-3600)	1460 (350-4800)	410 (70-1200)	300 (60-390)	385 (90-910)	150 (0-670)	340 (50-990)	1270 (80-2840)	1040 (80-2080)	0

Tab. 2

Knochenalter Hormonausscheidung bei Mädchen in µg/24 h

Alter	n	A	E	D	KA	KE	HA	HE	P_2	P_3	P_3on
5	5	74 (22-138)	29 (8-52)	4 (0-12)	26 (27-101)	114 (35-181)	19 (9-46)	44 (21-199)	70 (25-133)	57 (22-138)	0
6	8	78 (22-212-)	95 (15-232)	17 (4-47)	101 (36-301)	187 (90-410)	31 (14-60)	70 (23-140)	102 (29-252)	165 (28-330)	0
7	5	276 (86-525)	117 (11-180)	66 (10-146)	103 (36-175)	154 (107-312)	36 (17-67)	62 (37-96)	114 (63-197)	203 (137-314)	0
8	7	268 (61-864)	124 (5-272)	9 (4-10)	77 (35-141)	147 (36-220)	49 (14-141)	53 (20-84)	124 (44-218)	161 (16-300)	0
9	4	158 (4-216)	197 (160-253)	22 (10-52)	110 (25-195)	326 (222-455)	40 (5-97)	102 (55-225)	136 (69-265)	141 (66-297)	0
10	9	257 (118-600)	218 (55-425)	34 (4-128)	183 (27-675)	216 (44-360)	63 (25-111)	73 (28-202)	217 (60-372)	286 (65-775)	0
11	2	264 (202-307)	265 (140-390)	31 (29-33)	62 (13-112)	366 (87-645)	39 (22-57)	131 (46-210)	239 (216-266)	359 (210-507)	0
12	16	543 (61-1330)	390 (19-720)	67 (5-185)	210 (28-705)	294 (40-1680)	87 (13-130)	95 (13-290)	372 (34-2840)	378 (31-2080)	0
13	7	648 (160-1820)	481 (80-1400)	355 (15-1550)	225 (25-755)	189 (56-640)	117 (10-530)	96 (11-368)	264 (87-764)	411 (60-1530)	0
14	26	1240 (130-5500)	1060 (94-4282)	237 (11-928)	340 (16-1450)	410 (12-1500)	118 (4-615)	122 (16-552)	556 (36-1720)	754 (22-3348)	0
15	28	978 (90-2000)	1040 (60-3880)	196 (10-735)	344 (35-945)	282 (62-760)	109 (22-430)	111 (25-306)	526 (180-1570)	695 (160-2120)	0
16	-	1410 (126-3570)	1574 (664-4786)	350 (65-1200)	367 (170-750)	391 (80-908)	134 (0-665)	285 (39-990)	817 (247-1440)	817 (270-1550)	0

Tabelle 3. Die 11-Desoxy-C_{19}-Steroide und die 11-Oxy-C_{19}-Steroide im Vergleich. Den Verhältnissen für Knaben liegen die Ergebnisse von GLEISPACH, HEIDEMANN zugrunde.

Alter	Mädchen 11-Desoxy-C_{19} / 11-Oxy-C_{19}	Knaben 11-Desoxy-C_{19} / 11-Oxy-C_{19}	Mädchen 11-Oxy-C_{19} = %17-KS	Knaben 11-Oxy-C_{19} = %17-KS
5	o,5	o,8	66 %	56 %
6	o,5	o,9	67 %	54 %
7	1,3	1	44 %	5o %
8	1,2	o,7	45 %	58 %
9	o,7	o,9	61 %	52 %
1o	1	o,9	51 %	52 %
11	o,9	1,6	52 %	39 %
12	1,5	1,3	41 %	43 %
13	2,4	2,1	3o %	33 %
14	2,6	1,9	28 %	35 %
15	2,6	2,3	28 %	3o %
16	2,8	2,1	26 %	32 %

Tabelle 4. Die 17-KS und die Pregnane der Mädchen im Vergleich. Angaben in µg/d.

Alter	Summe 17-KS	Summe P_2 + P_3	17-KS / Pregnane
5	31o	127	2,4
6	579	267	2,2
7	814	317	2,6
8	727	285	2,6
9	955	277	3,5
1o	1o44	5o3	2,1
11	1154	598	1,9
12	1686	75o	2,2
13	2111	675	3,1
14	356o	131o	2,7
15	3o6o	1221	2,5
16	4511	1634	2,8

Tabelle 5. Der Quotient 5-α/5-ß der 11-Desoxy- und 11-Oxy-C_{19}-steroide bei Knaben und Mädchen. Den Verhältnissen für Knaben liegen die Ergebnisse von GLEISPACH, HEIDEMANN zugrunde.

	Mä.	Kn.	Mädchen			Knaben		
Alter	$\frac{A}{E}$	$\frac{A}{E}$	$\frac{KA+HA}{KE+HE}$	$\frac{HA}{HE}$	$\frac{KA}{KE}$	$\frac{KA+HA}{KE+HE}$	$\frac{HA}{HE}$	$\frac{KA}{KE}$
5	2,5	1,7	o,3	o,4	o,3	o,7	o,5	o,7
6	o,8	2,2	o,5	o,4	o,5	o,8	o,7	o,9
7	2,4	1,8	o,6	o,6	o,7	o,9	1,4	o,7
8	2,4	1,9	o,6	o,9	o,5	o,6	o,7	o,5
9	o,8	1,3	o,4	o,4	o,3	o,7	o,6	o,8
1o	1,2	1,8	o,9	o,9	o,9	o,6	o,7	o,6
11	1,o	1,2	o,2	o,3	o,2	o,6	o,4	o,6
12	1,4	1,o	o,8	o,9	o,7	o,7	o,7	o,6
13	1,4	o,9	1,2	1,2	1,2	o,6	o,7	o,6
14	1,2	1,o	o,9	1,o	o,8	o,6	o,6	o,7
15	o,9	1,2	1,2	1,o	1,2	o,9	1,1	o,8
16	o,9	o,8	o,7	o,5	o,9	o,8	o,9	o,8

Tabelle 6. Sie zeigt für Mädchen die Quotienten $\frac{3\alpha\text{-ol-17-KS}}{DHEA}$ und $\frac{3\alpha\text{-ol-11-Desoxy}}{DHEA}$:

5	71	26
6	33	11
7	11	6
8	8o	44
9	42	16
1o	3o	14
11	36	17
12	24	14
13	5	3
14	14	1o
15	15	1o
16	12	9

Tabelle 7. Vergleich der Angaben in der Literatur über die Steroidausscheidung gesunder Kinder. Angaben in µg/d. Unter a. nicht nach Geschlecht getrennte Angaben, unter b. Werte nur für Mädchen. MW f. 4.,5.,6.a bedeutet (z.B.) Mittelwert für das 4.,5.,6.Lebensjahr.

1. Klein- und Schulkinder

Autor	Anzahl	A	E	DHEA	KA	KE	HA	HE
a. LORAS	12	38,8	4o,1	11,3	15,1	53	79,7	4o,3
TELLER	13	18	3o	2	9	39	23	13
b. VESTERGAARD	7	13o	8o	3o	4o	14o	11o	7o
BEAS	7	8o	17o	-	4o	17o	7o	4o
KADAR	9	24o	48o	14o	-	-	-	-
KNORR								
MW f.4.,5.,6.a:	24	157	86	-	-	-	-	-
MW f. 7.,8.a:	13	318	21o	-	-	-	-	-
EIGENE								
MW f.5a:	5	74	29	4	26	114	19	44
MW f.8a:	7	268	124	9	77	147	49	53

2. Präadoleszenten

Autor	Anzahl	A	E	DHEA	KA	KE	HA	HE
a. PAULSEN	4	68o	47o	29o	-	-	-	-
TELLER	1o	166	311	16	29	157	49	77
b. LORAS	11	272	177	78	44	135	2o2	128
VESTERGAARD	5	67o	55o	22o	15o	52o	42o	26o
KADAR	2	85o	125o	75o	-	-	-	-
KNORR								
MW f.11a:	12	449	215	-	-	-	-	-
MW f.13a:	3	877	39o	-	-	-	-	-
EIGENE								
MW f.11a:	2	264	265	31	62	366	39	131
MW f.13a:	7	648	481	355	225	189	117	96

Tabelle 7.

3. Adoleszenten

Autor	Anzahl	A	E	DHEA	KA	KE	HA	HE
a. PAULSEN		1186	95o	16o	--	-	-	-
TELLER		631	675	184	34	193	1o9	1o5
b. LORAS		1839	1464	35o	61	383	642	443
VESTERGAARD		161o	1o3o	36o	17o	53o	64o	29o
KADAR		9oo	14oo	36o	-	-	-	-
KNORR MW f. 15a:		962	574	-	-	-	-	-
EIGENE MW f. 15a:		978	1o4o	196	344	282	1o9	111

Tabelle 8. Sie zeigt für Knaben und Mädchen den Prozentanteil von D an den 17 KS und 11-Desoxy-Steroiden. Für Knaben liegen die Ergebnisse von GLEISPACH, HEIDEMANN zugrunde.

	Mädchen	Knaben	Mädchen	Knaben
Alter	D= % 17-KS	D= % 17 KS	D= % Desoxy	D= % Desoxy
5	1,3 %	4,8 %	4 %	11 %
6	2,9 %	5,o %	9 %	11 %
7	8,1 %	5,6 %	14 %	14 %
8	1,2 %	4,2 %	2 %	1o %
9	2,3 %	3,8 %	6 %	8 %
1o	3,6 %	7,8 %	7 %	16 %
11	2,7 %	9,6 %	6 %	16 %
12	4,o %	6,9 %	7 %	12 %
13	16,9 %	8,1 %	24 %	12 %
14	6,7 %	6,5 %	9 %	12 %
15	6,4 %	4,% %	8 %	6 %
16	7,8 %	8,7 %	11 %	14 %

Tabelle 9. Vergleich der Angaben in der Literatur über den Quotienten $\frac{11\text{-Desoxy-}C_{19}}{11\text{-Oxy-}C_{19}}$ von gesunden Kindern mit den eigenen Untersuchungsergebnissen.
Unter a. nicht nach Geschlecht getrennte Angaben, unter b. Werte nur für Mädchen. Q f. 5a bedeutet (z.B.) Quotient für das 5. Lebensjahr.

Autor	A l t e r s s t u f e		
	Schulkinder	Präadoleszenz	Adoleszenz
a. LORAS	o,5	1,o	2,4
TELLER	o,5	1,6	3,4
b. VESTERGAARD	o,7	1,o	1,8
BEAS	o,8	-	-
KADAR	o,8	1,4	2,7
EIGENE			
Q. f. 5a:	o,5	Q. f. 11a: o,9	Q. f. 16a: 2,8
Q. f. 8a:	1,2	Q. f. 13a: 2,4	

Tabelle 1o. Die Ausscheidungsmengen der 17- Ketosteroide bei der erwachsenen Frau (entnommen: HÜBENER und STAIB: " Biochemie der NNR-Hormone). Den Angaben liegen verschiedene Werte zugrunde.

	Mittelwerte mg/ 24 h	Streuung ±	% der Ges. 17-KS
D	1,17	o,81	11,7
A	2,95	1,14	29,5
E	3,4	1,45	34,o
KA	o,12	o,o7	1,2
KE	o,76	o,54	7,6
HA	1,o1	o,76	1o,1
HE	o,55	o,33	5,5

Tabelle 12. Vergleich der Angaben der Literatur über den Quotienten Q = 5-α/5-ß von Normalpersonen mit den eigenen Untersuchungsergebnissen.
Unter a. nicht nach Geschlecht getrennte Angaben, unter b. Werte nur für Mädchen. Q. f. 5a bedeutet (z.B.) Quotient für das 5. Lebensjahr.

1. 11-Desoxy-C_{19}-Steroide : $\frac{A}{E}$

Autor	Altersstufe		
	Schulkinder	Präadoleszenz	Adoleszenz
a. LORAS	1,o	-	-
PAULSEN	-	1,4	1,2
TELLER	o,6	o,7	1,1
b. VESTERGAARD	1,6	1,2	1,6
LORAS	-	1,5	1,2
BEAS	o,5	-	-
KADAR	o,9	o,7	o,6
EIGENE			
Q. f. 5a:	2,5	Q. f. 11a: 1,o	Q. f. 16a: o,9
Q. f. 8a:	2,4	Q. f. 13a: 1,4	

2. 11-Oxy-C_{19}-Steroide: $\frac{KA+HA}{KE+HE}$

Autor	Altersstufe		
	Schulkinder	Präadoleszenz	Adoleszenz
a. LORAS	1,o	-	-
PAULSEN	-	-	-
TELLER	o,7	o,4	o,5
b. VESTERGAARD	o,7	o,7	1,o
LORAS	-	o,9	o,9
BEAS	o,5	-	-
KADAR	-	-	-
EIGENE			
Q. f. 5a:	o,3	o,2	Q. f. 16a:1,2
Q. f. 8a:	o,6	1,2	

Tabelle 11. Das Verhältnis zwischen 1 -KS-Gesamtbestimmung und wahrem C_{19}-Steroidgehalt im Harn.

Alter	Zimmermann-Chromogene nach HAMBURGER	Summe der 17-KS (Mädchen/Knaben)			= % Chromogene
5-6	1,9 ± o,19	o,5	(o,45	o,5)	26 %
7-8	1,9 ± o,17	o,7	(o,75	o,65)	37 %
9-1o	3,2 ± o,21	o,95	(o,95	o,95)	3o %
11-12	3,7 ± o,23	1,1	(1,4	o,8)	3o %
13-15	7,5 ± o,66	2,7	(2,9	2,5)	36 %

Tabelle 13. Die Testosteron-ausscheidung im Harn der erwachsenen Frau nach Angaben der Literatur:

Autor	Menge in µg/d	Methode
CAMACHO, MIGEON	8	Spectrophotometrie
VERMEULEN	5-12	"
SCHUBERT	5-25	"
VOIGT	3-8	"
ROSNER	6-54	"
VAN DE MOOLEN	2,5-9,2	Flammenionisations-detektor
EIGENE max.	25	"

Tab. 14 Sie zeigt den Quotienten

$$Q = \frac{\text{Ausscheidung der erwachsenen Frau}}{\text{Ausscheidung der 16-jährigen Mädchen}}$$

für die angegebenen Einzelmetaboliten. Die Ausscheidungsmengen der erwachsenen Frau sind aus: HÜBENER und STAIB: " Biochemie der NNR-Hormone"

	Q
A	2,4
E	2,4
D	3,o
KA	o,3
KE	1,7
HA	5,o
HE	2,o

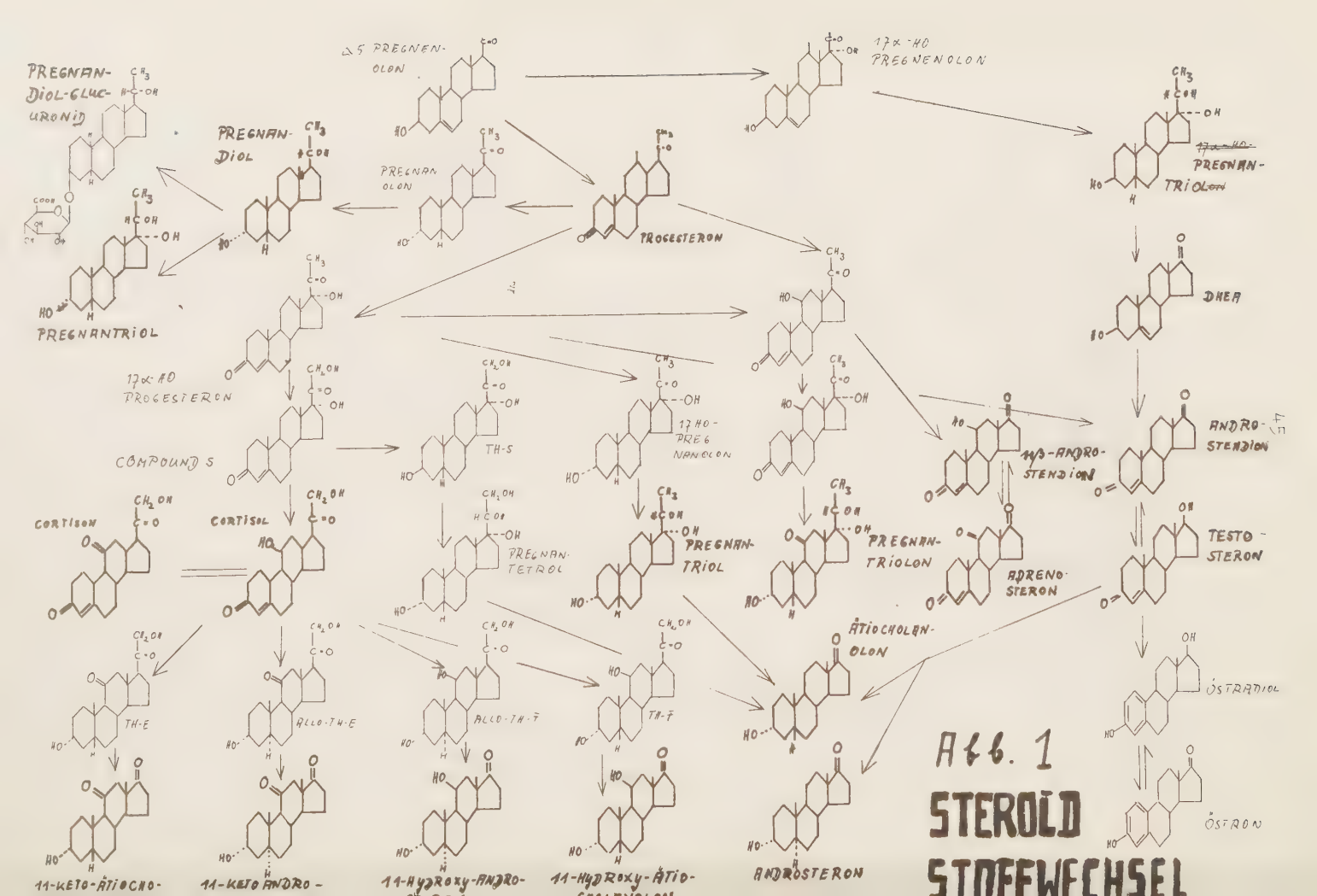


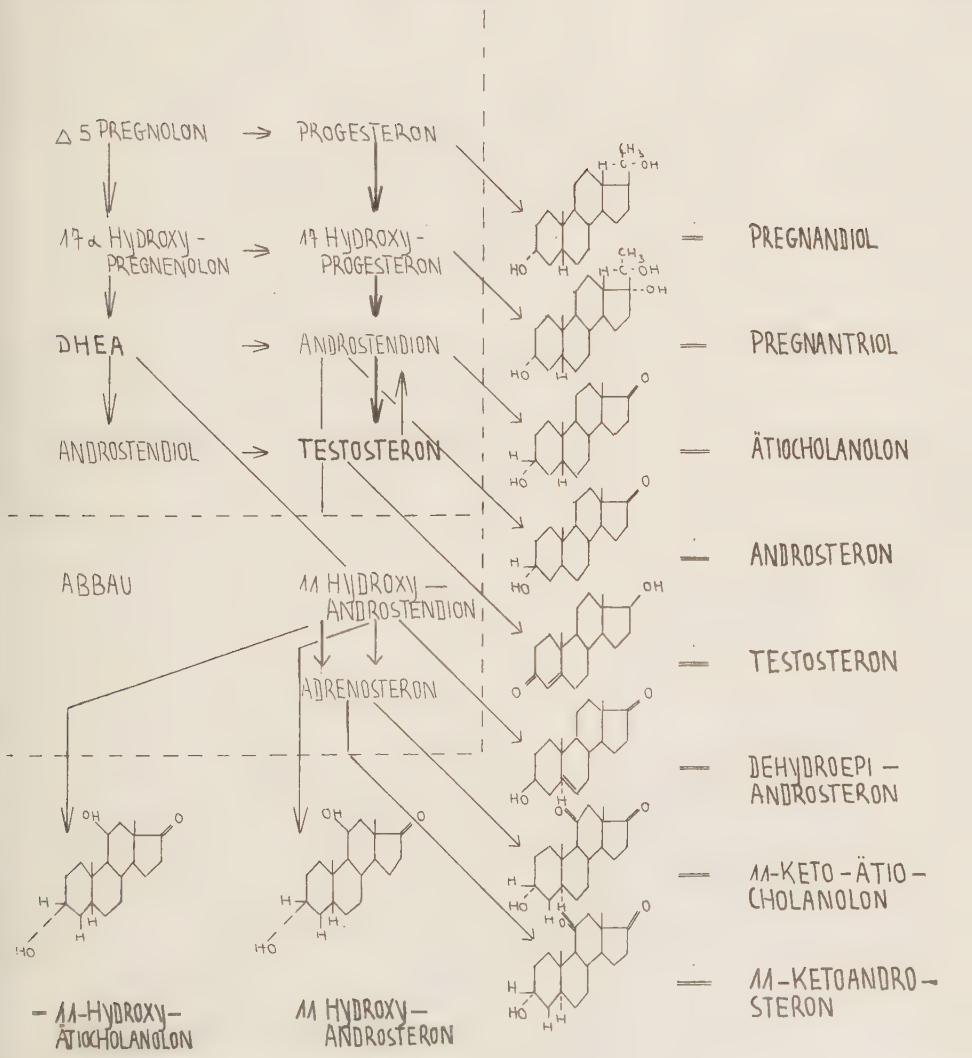
Abb. 1

STEROID STOFFWECHSEL

A66. 2

ANDROGEN – STOFFWECHSEL

(TESTOSTERON – DHEA)



A61. 3

C21 STOFFWECHSEL

(PROGESTERON - CORTISON)

BIOSYNTHESE

ABBAU

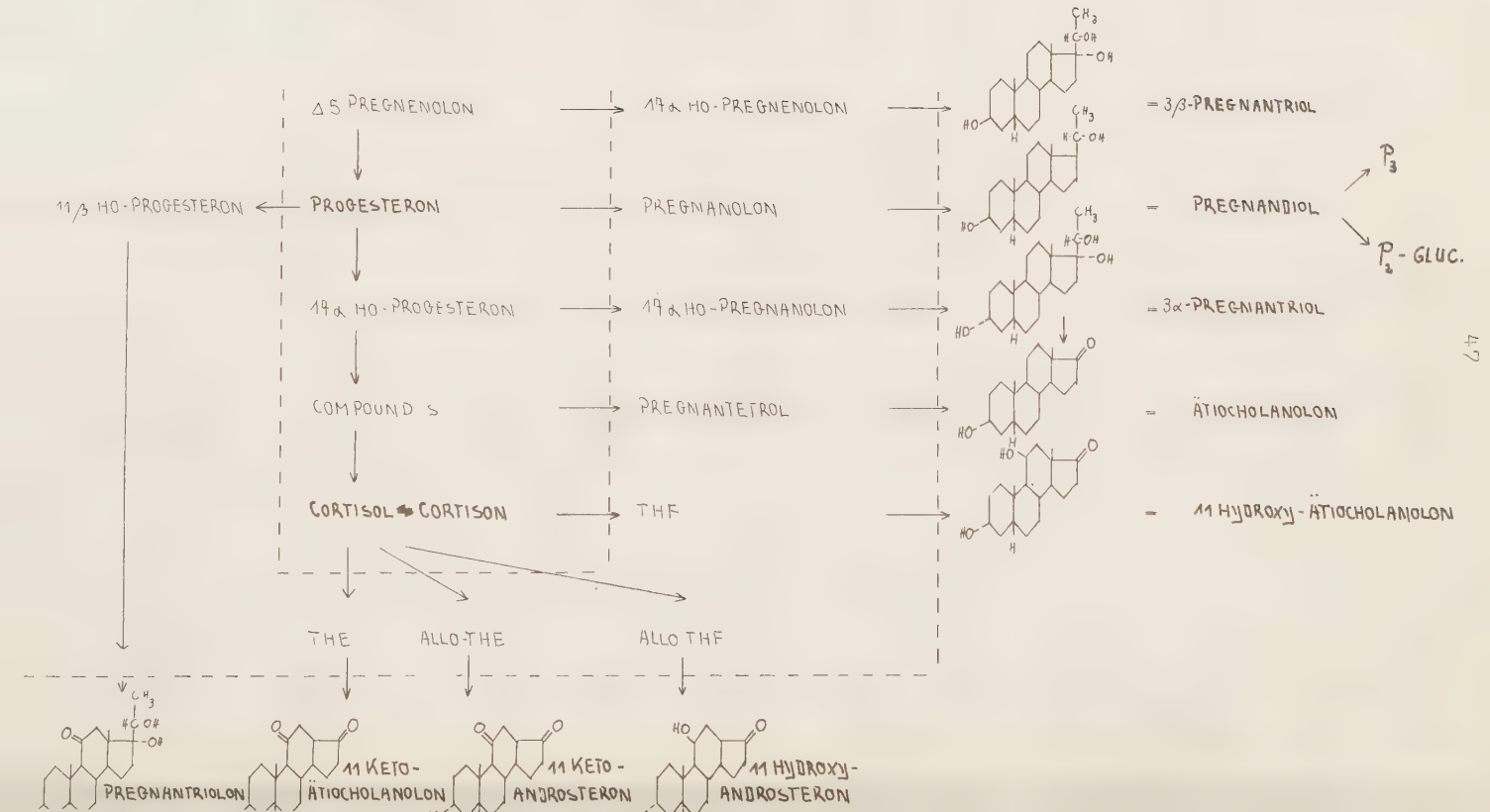


Abb. 4. Normalwerte der Androgen- und Pregnanausscheidung im Harn gesunder Mädchen (Mittelwertskurven).

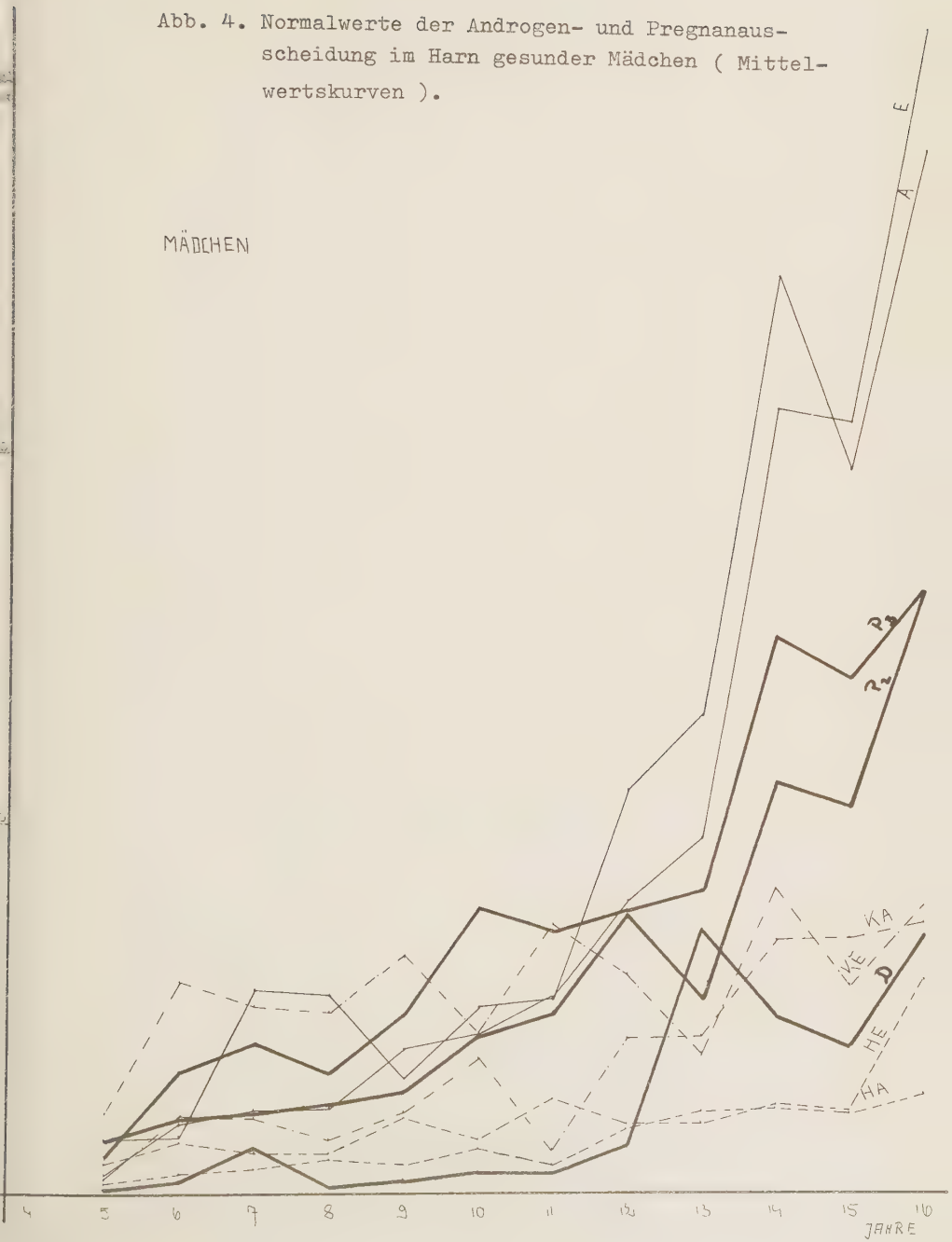


Abb. 5. Normalwerte der Tagesausscheidung von Androsteron und Ätiocholanolon im Urin. (Mittelwertskurven und die dazugehörigen Kurven der Grenzwerte).

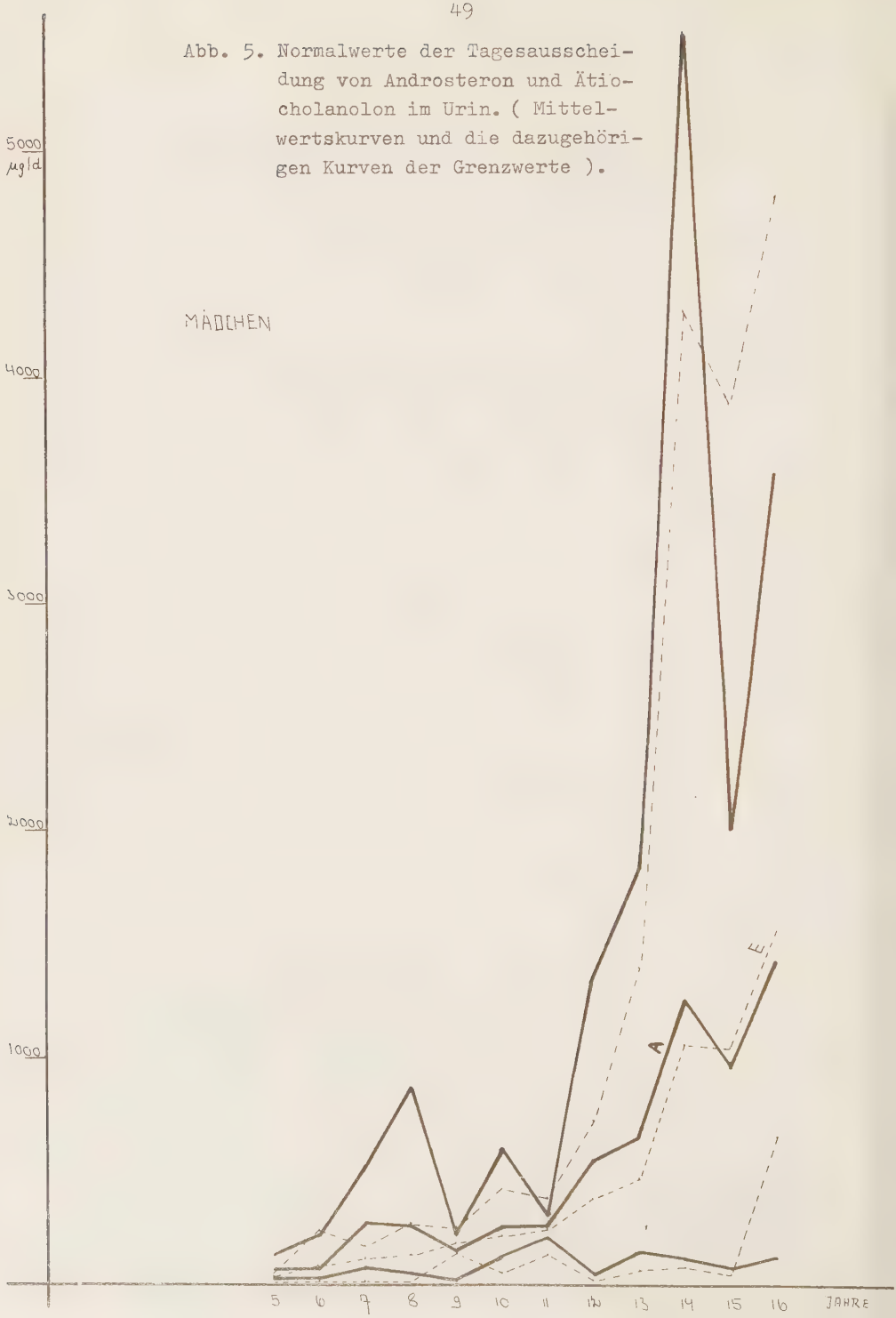


Abb. 6. Normalwerte der Tagesausscheidung von Dehydroepiandrosteron im Urin. (Mittelwertskurve und die dazugehörige Grenzwertkurve)

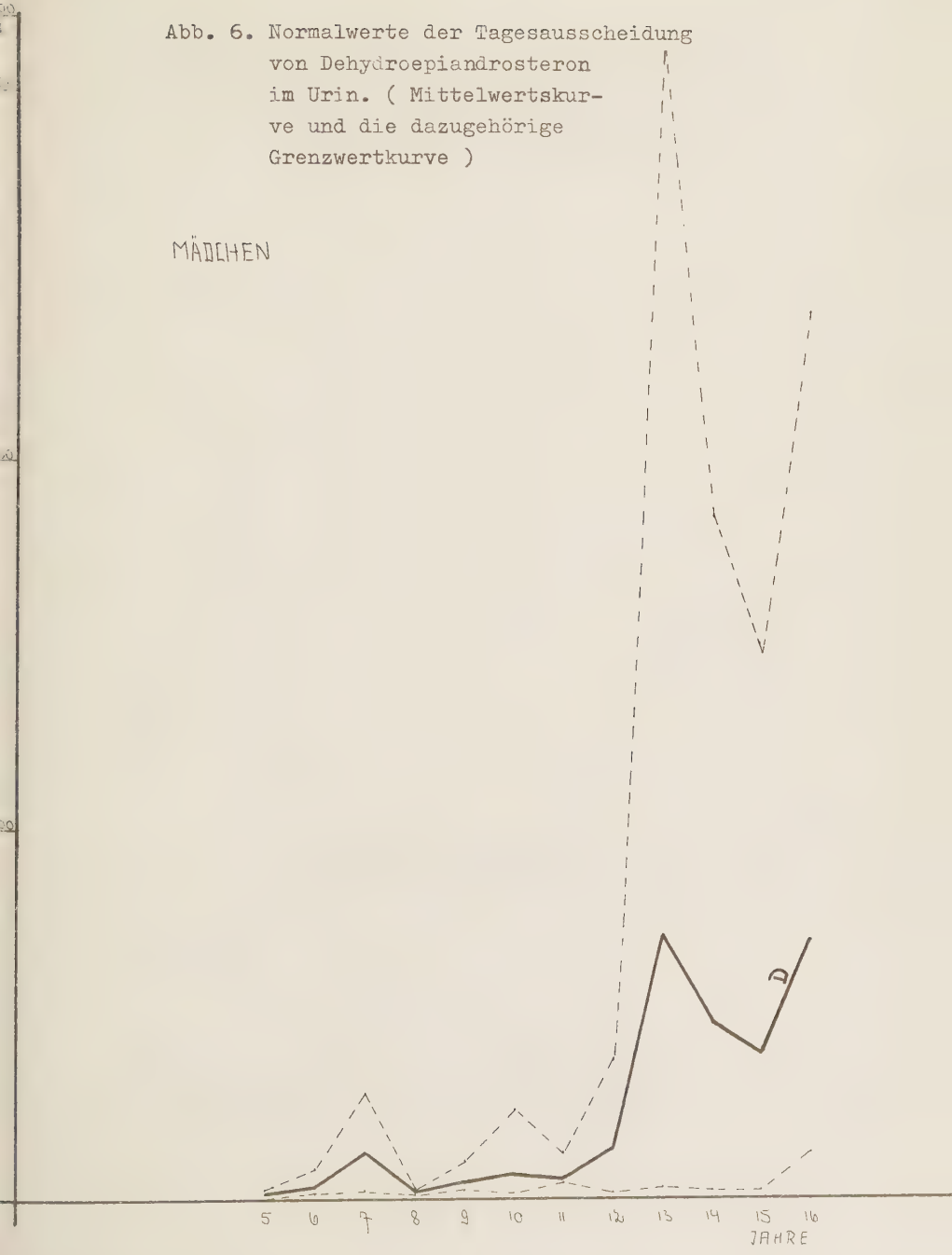


Abb. 7. Normalwerte der Tagesausscheidung von 11-Ketoandrosteron und Ketoätiocholanolon im Urin (Mittelwertskurven und die dazugehörigen Kurven der Grenzwerte).

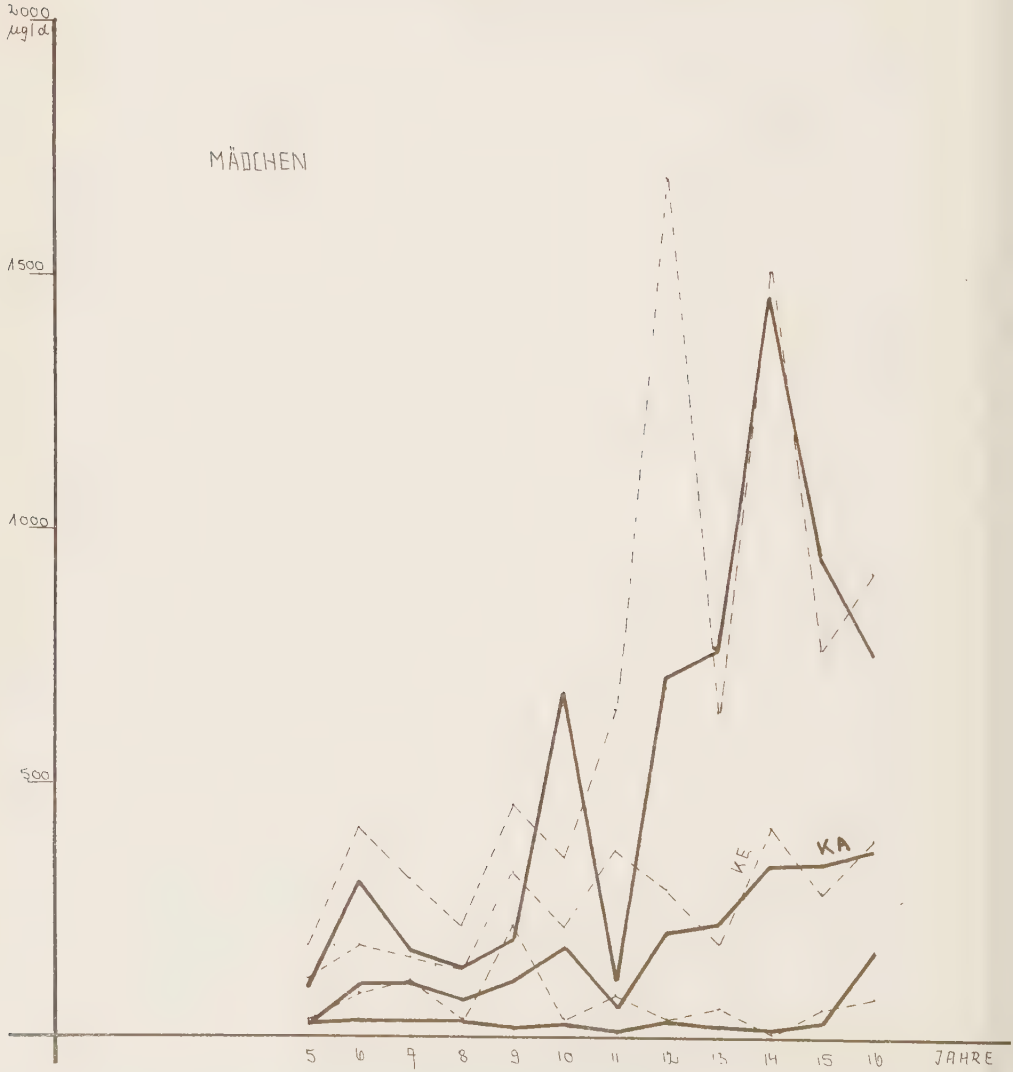


Abb. 8. Normalwerte der Tagesausscheidung von 11-HO-Androsteron und 11-HO-Ätiocholanolon im Urin (Mittelwertskurven und die dazugehörigen Kurven der Grenzwerte).

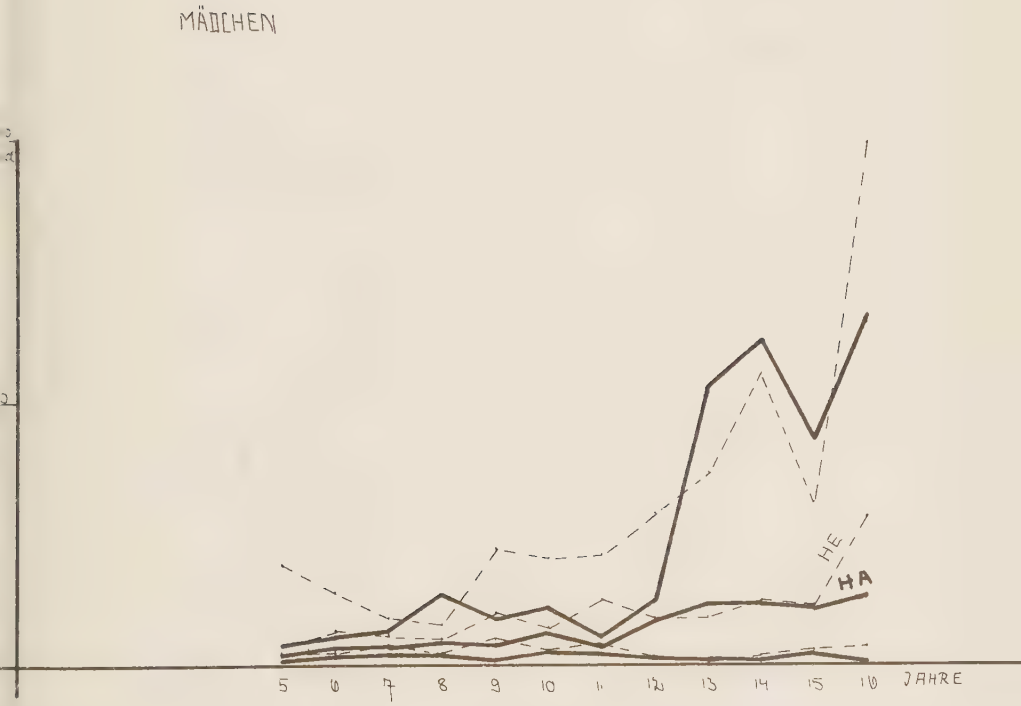


Abb. 9. Normalwerte der Tagesausscheidung von Pregnandiol (P_2) und Pregnantriol (P_3) im Urin (Mittelwertskurven und die dazugehörigen Kurven der Grenzwerte) .

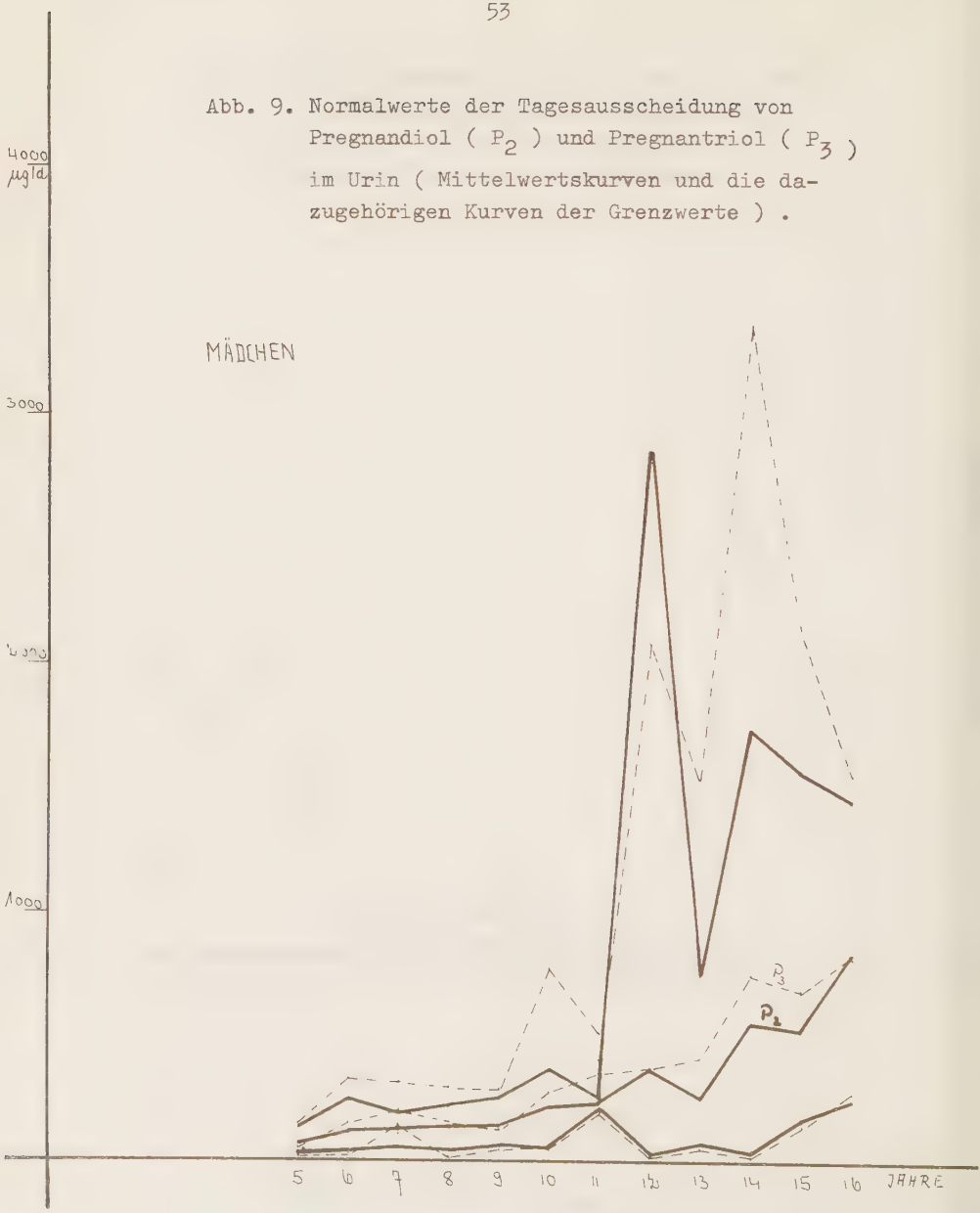


Abb. 10. Die 11-Desoxy-C_{19}-Steroide und die 11-Oxy-C_{19}-Steroide im Vergleich: Die absolute Ausscheidung von 11-Oxy- und 11-Desoxy-C_{19}-Steroiden im Urin mit Darstellung des Quotienten $\frac{\text{11-Desoxy-C}_{19}}{\text{11-Oxy-C}_{19}}$-Steroide.

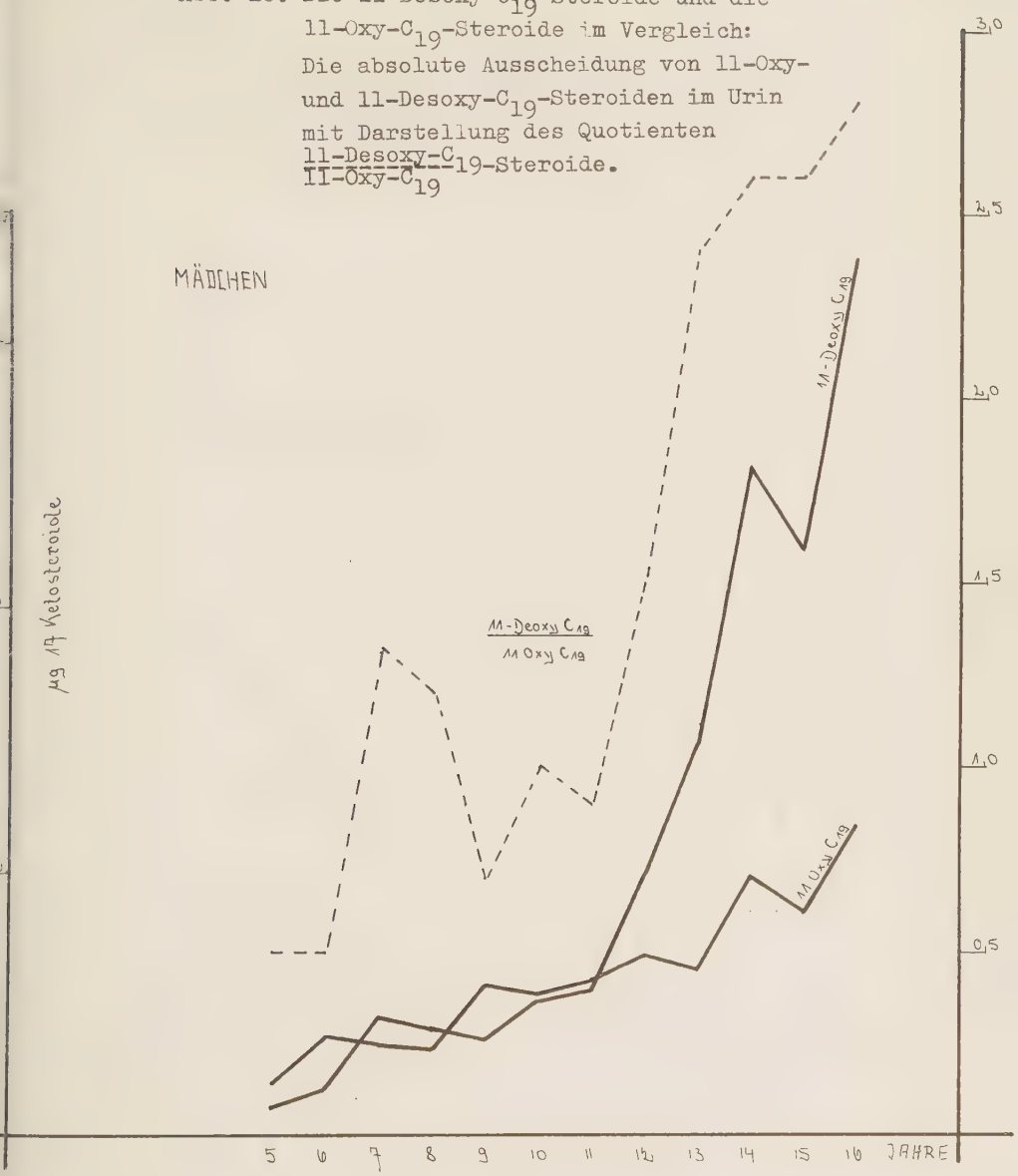


Abb. 11. Es wird die Summe der gaschromatographisch gefundenen Einzelmetaboliten im 24 - Stundenurin den von HAMBURGER ermittelten ZIMMERMANN-Chromogenen gegenübergestellt.

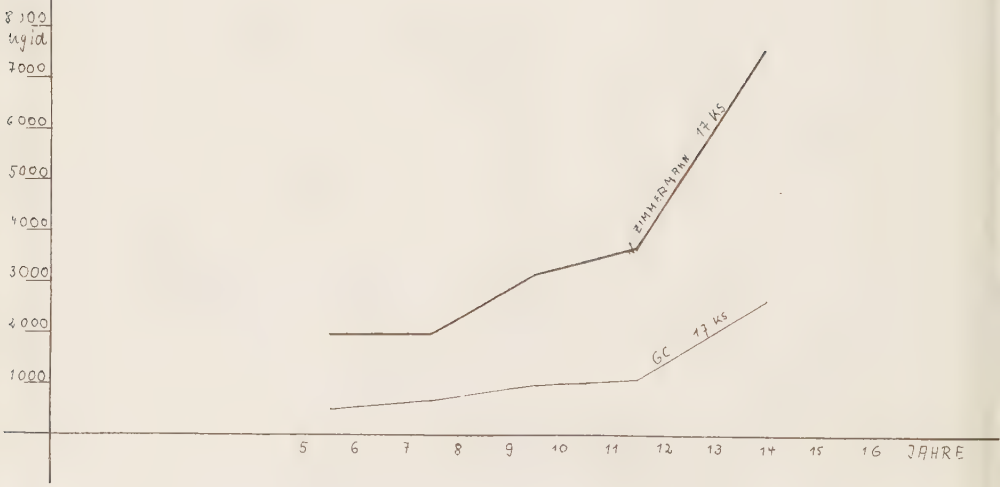


Abb. 12. Normalwerte der Tagesausscheidung von Androsteron im Urin bei Knaben und Mädchen (Mittelwertskurven und die dazugehörigen Kurven der Grenzwerte). Werte für Knaben nach GLEISPACH, HEIDEMANN.

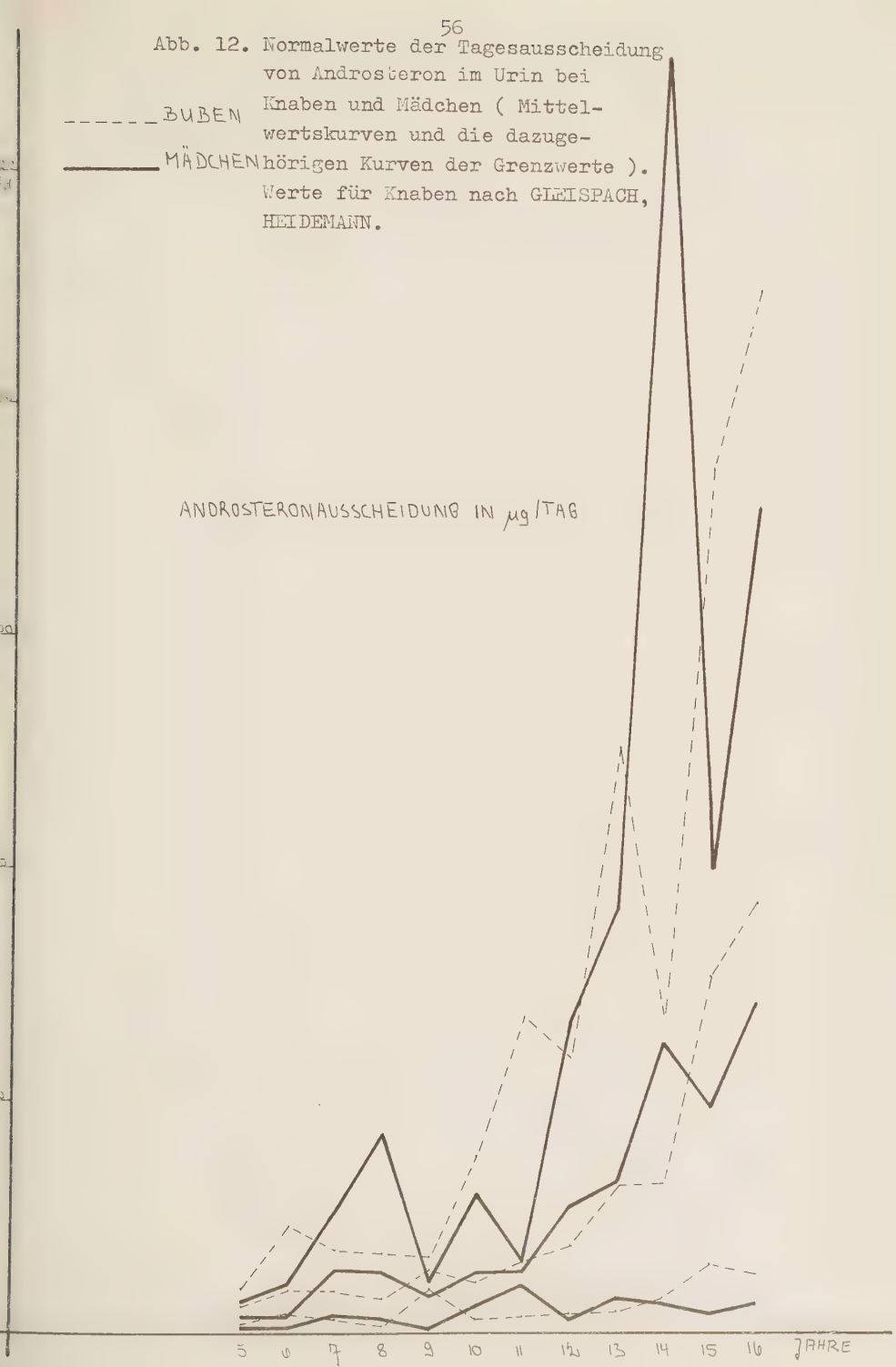


Abb. 13. Normalwerte der Tagesausscheidung von Ätiocholanolon im Urin bei Knaben und Mädchen (Mittelwertskurven und die dazugehörigen Kurven der Grenzwerte). Werte für Knaben nach GLEISPACH, HEIDEMANN.

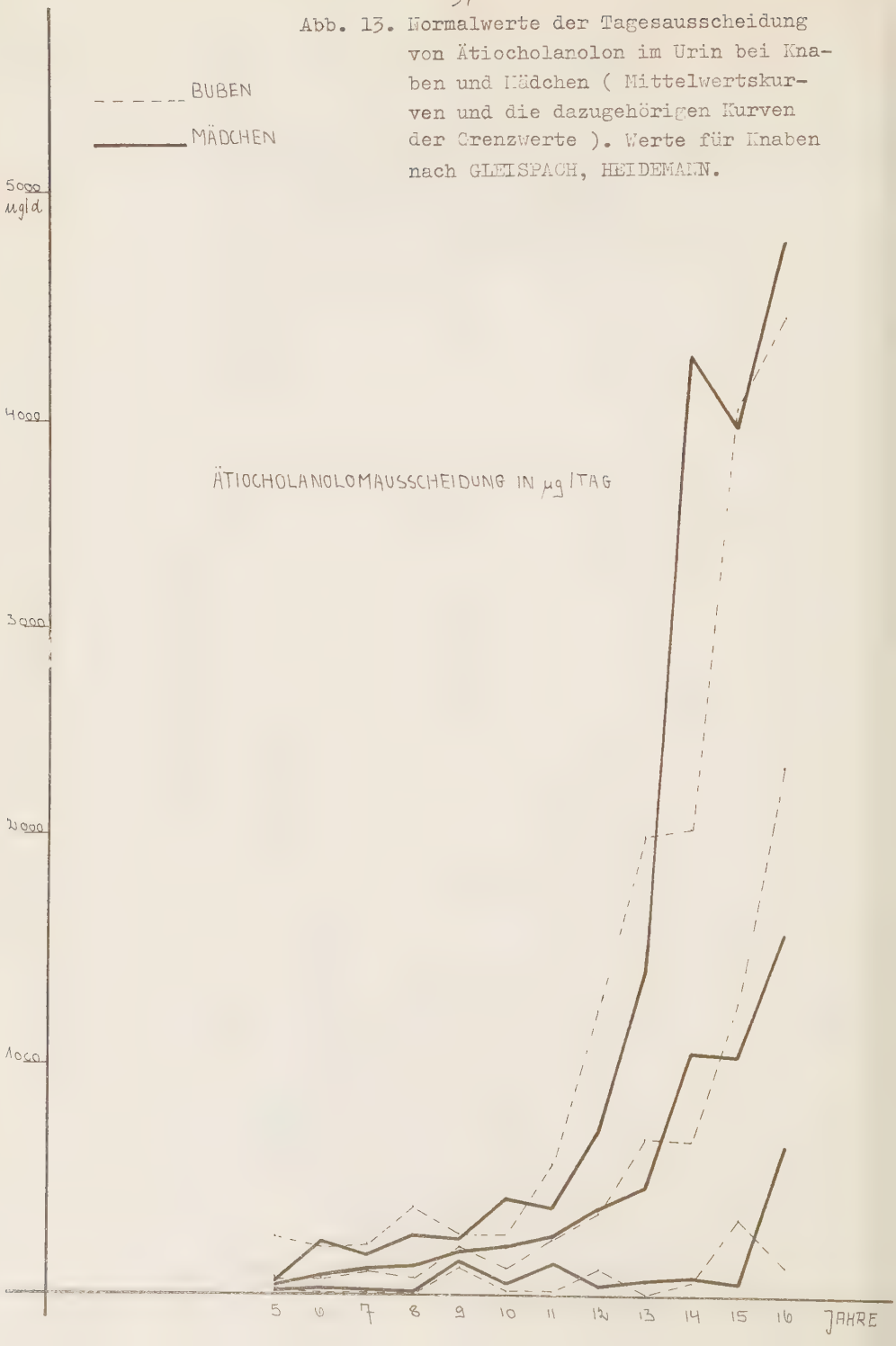
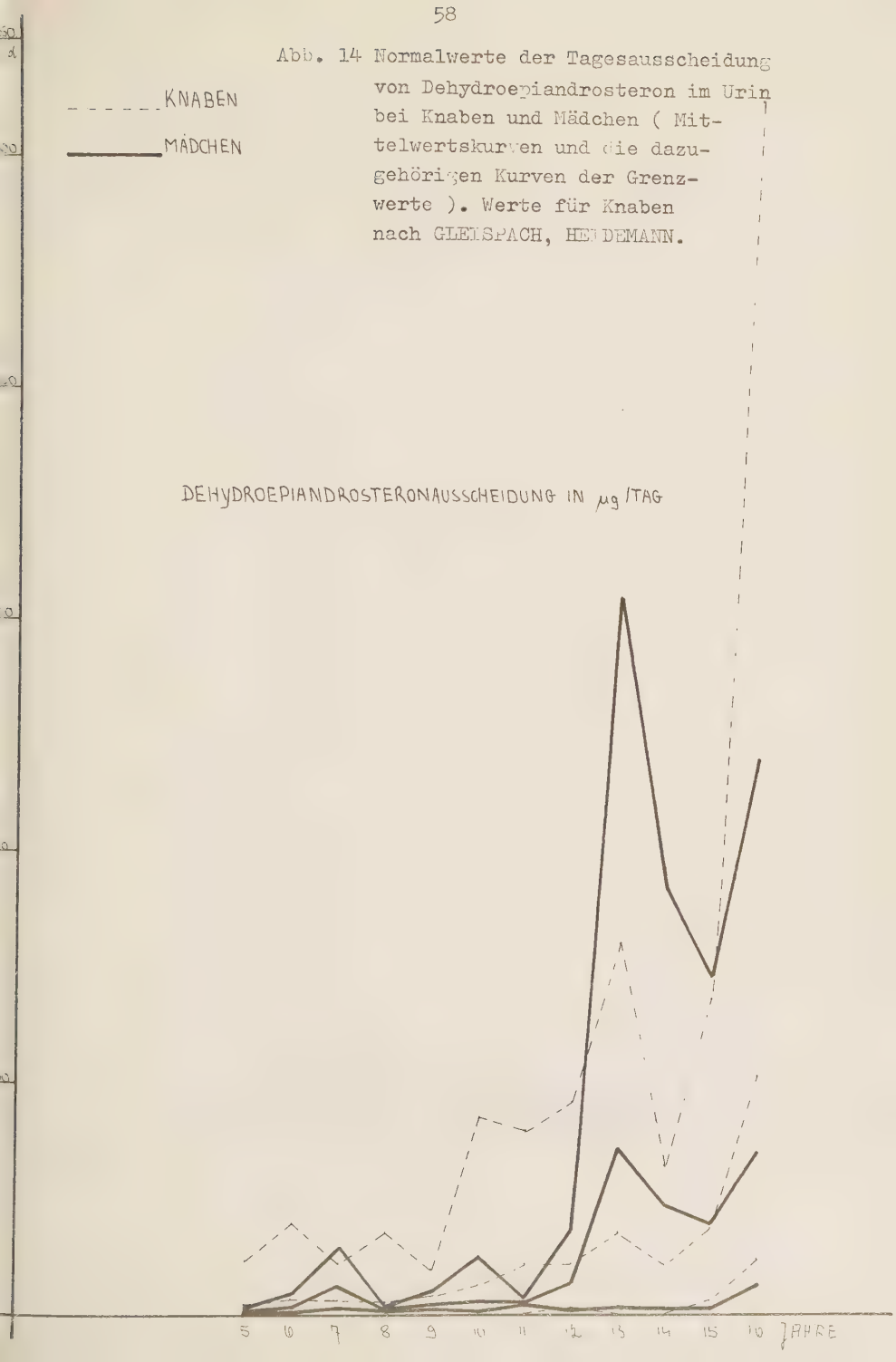


Abb. 14 Normalwerte der Tagesausscheidung von Dehydroepiandrosteron im Urin bei Knaben und Mädchen (Mittelwertskurven und die dazugehörigen Kurven der Grenzwerte). Werte für Knaben nach GLEISPACH, HEIDEMANN.



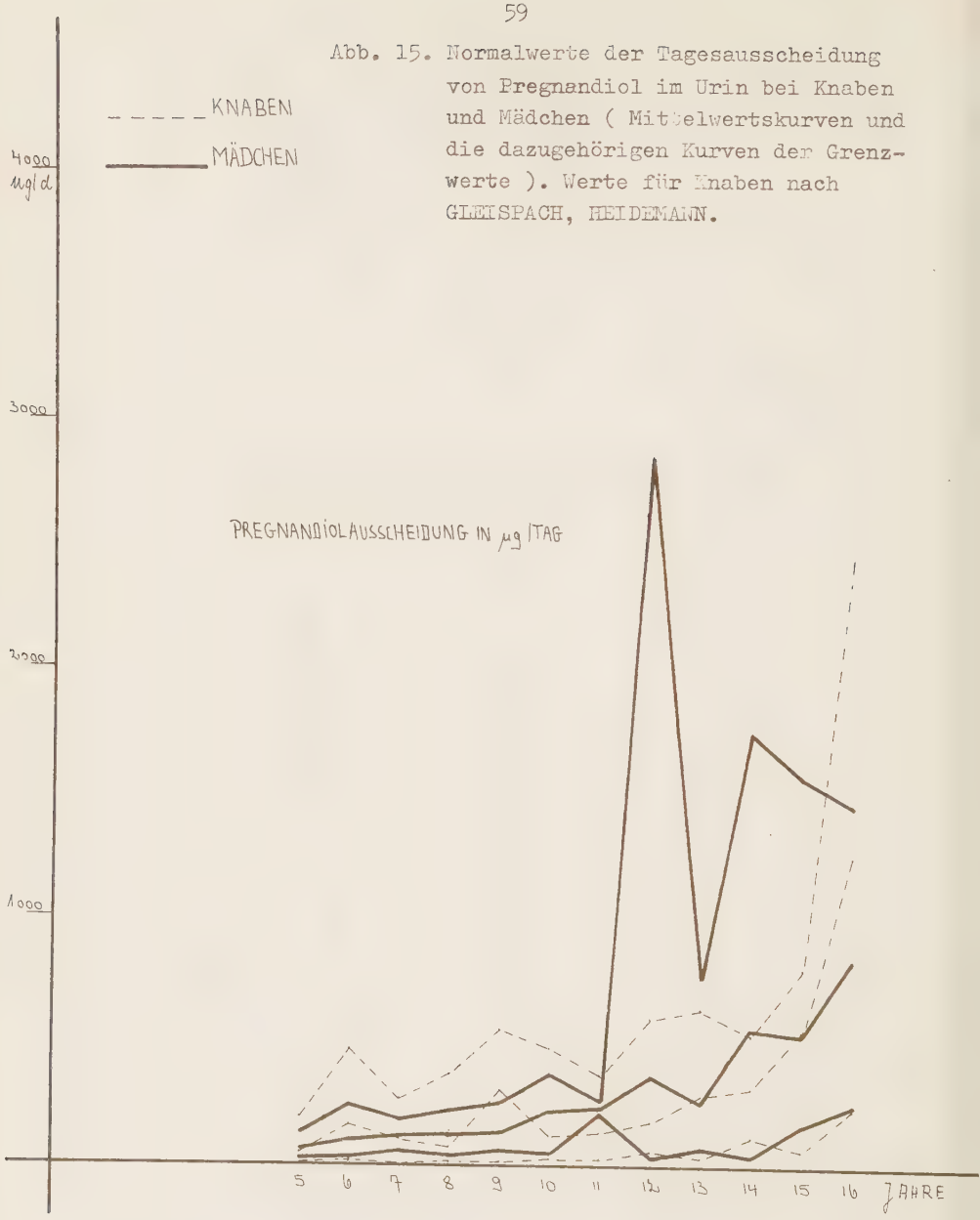


Abb. 15. Normalwerte der Tagesausscheidung von Pregnandiol im Urin bei Knaben und Mädchen (Mittelwertskurven und die dazugehörigen Kurven der Grenzwerte). Werte für Knaben nach GLEISPACH, HEIDEMANN.

Abb. 16. Normalwerte der Tagesausscheidung von Pregnantriol im Urin bei Knaben und Mädchen (Mittelwertskurven und die dazugehörigen Kurven der Grenzwerte). Werte für Knaben nach GLEISPACH, HEIDEMANN.

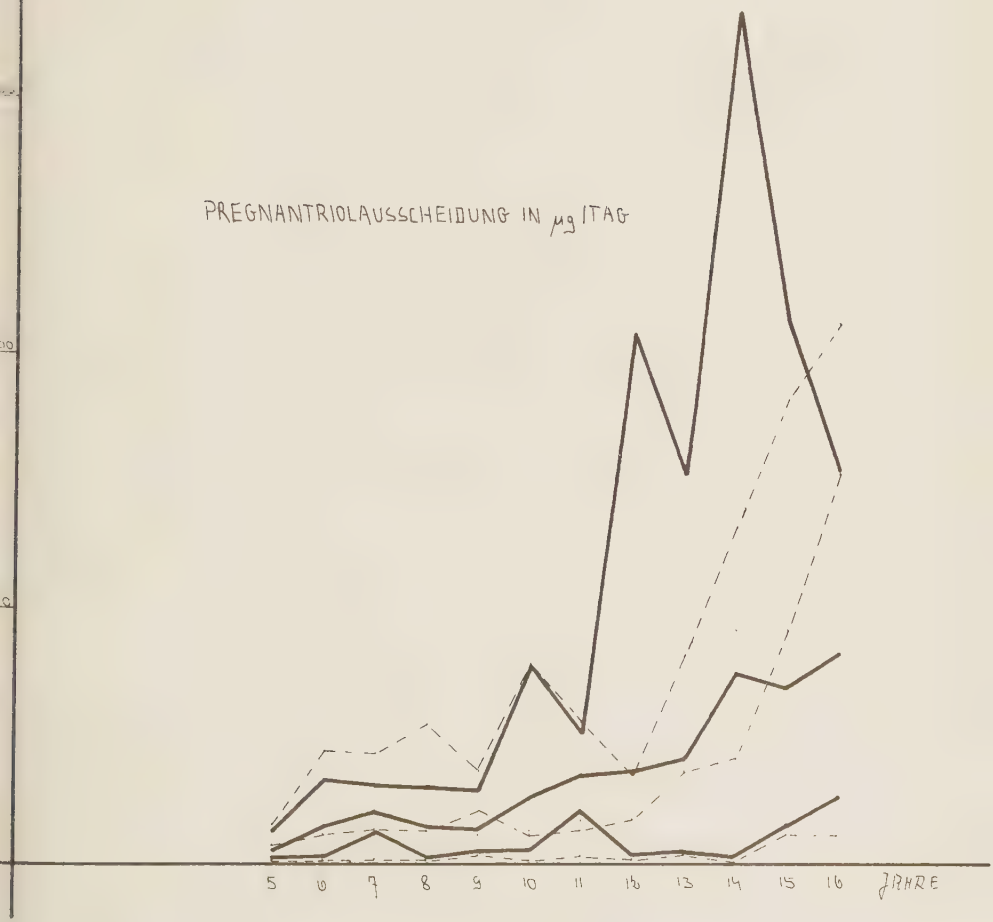
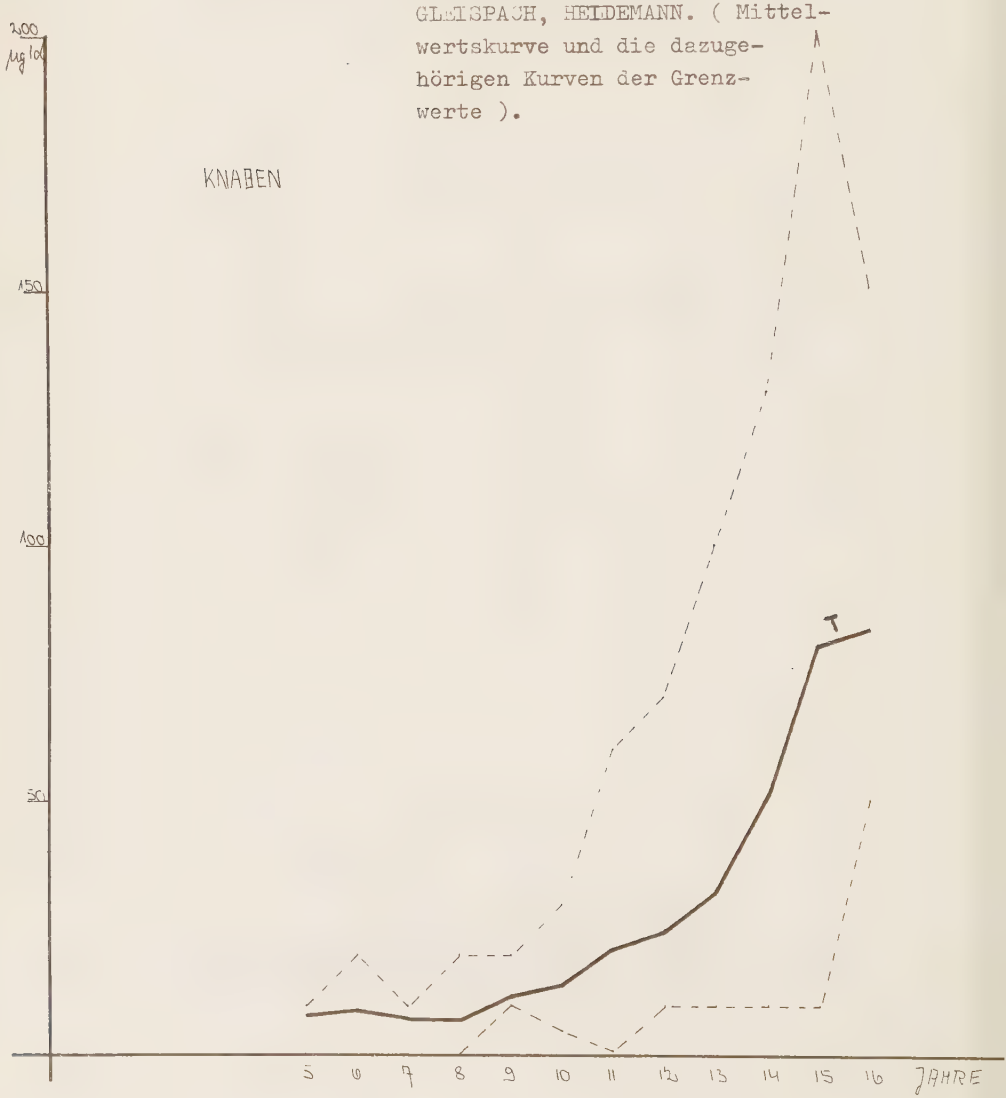


Abb. 17. Normalwerte der Tagesausscheidung von Testosteron im Urin nach GLEISPACH, HEIDEMANN. (Mittelwertskurve und die dazugehörigen Kurven der Grenzwerte).



LEBENSLAUF

Am 1o.8.42 wurde ich, Hans-Jürgen Fritz, als Sohn des Luftwaffenmajors Georg Fritz und seiner Ehefrau Irene in Düsseldorf geboren.

1962	Reifezeugnis an der Oberrealschule in Kronach
1962/63	Banklehrling in Kronach und Studium von Betriebswirtschaft an der Universität Erlangen-Nürnberg.
WS 1963	Beginn des Medizinstudiums an der Freien Universität Berlin
SS 1964	Naturwissenschaftliche Vorprüfung
WS 1966	Ärztliche Vorprüfung
SS 1967	Studium in Kiel
WS 1967-	
WS 1969	Studium in Innsbruck
SS 197o-	
WS 1971/72	Studium in München an der Universität
1972	Ärztliche Prüfung